

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Lebensqualität bei Patienten mit Prostata-Karzinom vor, während
und nach Bestrahlung im Hinblick auf Müdigkeit, Angst und
Depression**

Christian Scholz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. H. C.-W. E. Geinitz

2. Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen

Diese Dissertation wurde am 09. 06.2011 bei der Technischen Universität
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14. 12. 2011 ange-
nommen.

Diese Arbeit ist meiner Mutter und speziell meinem Vater, der leider keine Möglichkeit hatte, diese Arbeit zu lesen, meiner Frau, deren liebevolle Unterstützung ich mir stets sicher sein konnte und meinem Bruder in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Inzidenz des Prostatakarzinoms.....	6
1.2 Diagnostik.....	6
1.2.1 Vorsorgeuntersuchung	6
1.2.2 Ultraschallgesteuerte Biopsie	7
1.2.3 Staginguntersuchungen.....	7
1.2.4 Stadieneinteilung.....	8
1.3 Therapie des Prostatakarzinoms.....	9
1.3.1 Radikale Prostatektomie.....	10
1.3.2 Strahlentherapie.....	10
1.3.2.1 Dreidimensionale konformale Strahlentherapie.....	10
1.3.2.2 Potentielle Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	13
1.3.3 Kombinierte Hormon- und Radiotherapie.....	13
1.4 Lebensqualität.....	15
1.4.1 Definition der Lebensqualität.....	15
1.4.2 Erfassung der Lebensqualität.....	15
2 Zielsetzung	17
3 Patienten und Methoden	18
3.1 Patienten.....	18
3.1.1 Patientenkollektiv.....	18
3.1.2 Strahlentherapiemodalitäten und Therapiekonzepte.....	19
3.1.2.1 Definitive Strahlentherapie.....	20
3.1.2.2 Additive/Adjuvante Strahlentherapie.....	21
3.2 Fragebögen.....	21
3.2.1 Dokumentationsbogen für Prostatapatienten (Anhang 2).....	22
3.2.2 Lebensqualität.....	22
3.2.2.1 Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30, Version 3.0, Anhang 3)	22
3.2.2.2 Fatigue Assessment Questionnaire (Anhang 4).....	22
3.2.2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (Anhang 5).....	23
3.3 Laborchemische Blutuntersuchung.....	23
3.3.1 CRP.....	24
3.3.2 Hämoglobin.....	24
3.4 Datenbank.....	24

3.5 Statistik und Auswertung.....	24
3.6 Ablauf der Datenerhebung.....	25
3.7 Ethikkommission.....	25
4 Ergebnisse.....	26
4.1 Patientenkollektiv.....	26
4.2 Auswertung der Fragebögen.....	27
4.2.1 Die globale Lebensqualität.....	27
4.2.1.1 Globale Lebensqualität, Gesamtkollektiv.....	27
4.2.1.2 Globale Lebensqualität, Kollektiv: definitive Therapie.....	28
4.2.1.3 Globale Lebensqualität, Kollektiv: Adjuvante Therapie.....	29
4.2.2 Müdigkeit.....	30
4.2.2.1 Müdigkeit im FAQ.....	30
4.2.2.2 Müdigkeit im FAQ anhand der visuellen Analogskala (VAS).....	31
4.2.2.2.1 VAS-Müdigkeit im Gesamtkollektiv.....	31
4.2.2.2.2 VAS-Müdigkeit, Kollektiv: definitive Therapie.....	32
4.2.2.2.3 VAS Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	33
4.2.2.3 Müdigkeit anhand des Müdigkeits-Modul des QLQ-C 30	35
4.2.2.3.1 Müdigkeit im Gesamtkollektiv.....	35
4.2.2.3.2 Müdigkeit im QLQ C 30, Kollektiv: definitive Therapie.....	37
4.2.2.3.3 Müdigkeit im QLQ C 30, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	38
4.2.2.4. Leiden unter Müdigkeit	39
4.2.2.4.1 Leiden unter Müdigkeit, Gesamtkollektiv.....	39
4.2.2.4.2 Leiden unter Müdigkeit, Kollektiv: definitive Therapie.....	40
4.2.2.4.3 Leiden unter Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	41
4.2.3.1 Angst.....	41
4.2.3.1.1 Angst, Gesamtkollektiv.....	41
4.2.3.1.2 Angst, Kollektiv: definitive Therapie.....	43
4.2.3.1.3 Angst, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	44
4.2.3.2 Depression.....	45
4.2.3.2.1 Depression, Gesamtkollektiv.....	45
4.2.3.2.2 Depression, Kollektiv: definitive Therapie.....	46
4.2.3.2.3 Depression, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	47
4.3 Laborchemische Blutveränderungen.....	48
4.3.1 Hämoglobinbestimmung.....	49
4.3.1.1 Hämoglobinbestimmung, Gesamtkollektiv.....	49
4.3.1.2 Hämoglobinbestimmung, Kollektiv: definitive Therapie.....	49
4.3.1.3 Hämoglobinbestimmung, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	50
4.3.2 CRP-Bestimmung.....	51

4.3.2.1 CRP-Bestimmung, Gesamtkollektiv.....	51
4.3.2.2 CRP-Bestimmung, Kollektiv: definitive Therapie.....	51
4.3.2.3 CRP-Bestimmung, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	52
4.4 Korrelationsuntersuchungen.....	52
4.4.1 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Fatigue.....	52
4.4.1.1 Korrelation der globalen Lebensqualität mit dem Fatigue-Score des QLQ-C30-Bogens.....	53
4.4.1.2 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des VAS.....	53
4.4.2 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Angst und Depression ..	54
4.4.2.1 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Angst.....	54
4.4.2.2 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Depression	54
4.5 Varianzanalysen.....	55
4.5.1 Varianzanalyse: Fatigue und globale Lebensqualität.....	55
4.5.2 Varianzanalyse: Angst und globale Lebensqualität.....	56
4.5.3 Varianzanalyse: Depression und globale Lebensqualität.....	56
4.5.4 Mehrfaktorielle Varianzanalysen der globalen Lebensqualität bezüglich Fatigue, Angst und Depression.....	57
5 Diskussion der Ergebnisse.....	58
5.1 Vergleich der aktuellen Literatur mit den erhobenen Ergebnissen.....	58
5.2 Kritische Bewertung der Methoden.....	63
5.2.1 Studiendesign.....	63
5.2.2 Patientenkollektiv.....	64
6 Zusammenfassung.....	65
7 Literaturverzeichnis.....	68
8 Anhang.....	74
8.1 Verzeichnis der Abkürzungen.....	74
8.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	76
8.3 Fragebögen.....	79
8.4 Danksagung.....	89

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes und die dritthäufigste Krebstodesursache in den Industrienationen (S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2009).

Es ist ein in allen Tumorstadien eher langsam wachsender Tumor.

Es gibt verschiedene kurative Therapiemöglichkeiten - radikale Prostatektomie, perkutane und interstitielle Strahlentherapie - die eine lange Überlebensrate unterstützen. Gerade die langen Überlebenszeiten betonen die Wichtigkeit der Lebensqualität, die mit einer geringen Nebenwirkungsrate erhalten werden kann.

1.1 Inzidenz des Prostatakarzinoms

Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 70,0 Jahren (Standardabweichung 9,5) für das Jahr 2005, das mittlere Sterbealter bei 79,7 Jahren für das Jahr 2004 (Daten des Tumorregisters München, Stand Juni 2007).

Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien kann mit einer perkutanen Strahlentherapie Heilung erzielt werden, so dass dies als eine Standardtherapie anzusehen ist. Die 5, 10 und 15 Jahre-Überlebensrate lagen bei 60-90%, 40-50% und 25%, das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren zwischen 40% und 70% (Zimmermann F. et al., 2009).

1.2 Diagnostik

1.2.1 Vorsorgeuntersuchung

Ab dem 45. Lebensjahr wird die Vorsorgeuntersuchung bei auffälligem Tastbefund oder familiärer Belastung auch von den Krankenkassen bezahlt. Dies beinhaltet die Digital-Rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens im Serum (PSA) und bei Auffälligkeiten eine transrektale Ultraschalluntersuchung mit gegebenenfalls Entnahme von Gewebeprobe(n) (Stanzbiopsien).

Die DRU ermöglicht die Größe, Konsistenz und Abgrenzbarkeit der Prostata einzuschätzen. Die Bestimmung des PSA macht frühzeitig auf Veränderungen der Prostata aufmerksam. Die Grenzwerte des Serumspiegels bieten einen großen Graubereich (4-10 ng/ml). Bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml ist es sinnvoll bei normaler DRU und unauffälliger transrektaler Ultraschalluntersuchung (TRUS) in vier bis sechs Wochen eine Kontrolle durchzuführen. Der Wert kann durch eine Entzündung, Restharnbildung als auch durch eine DRU in den letzten drei Tagen beeinflusst sein.

Bei einer Kombination aus auffälliger DRU und PSA > 10 ng/ml ergibt sich ein positiver Vorhersagewert von über 70%.

In der Verlaufskontrolle nach Therapie hat sich das PSA im Serum als Tumormarker mit hoher Spezifität als sehr gut erwiesen.

Bei dem transrektalen Ultraschall wird eine stabförmige Ultraschallsonde rektal an die Prostata geführt, und es lässt sich so die Größe, Form, Randbegrenzung, Parenchym und Samenblase beurteilen. Tumoröse Anteile erschienen als echoarme Areale meist in der Peripherie des Drüsenkörpers (Transitionalzone) (S3 Leitlinie, 2009).

1.2.2 Ultraschallgesteuerte Biopsien

Bei suspekter Befundkonstellation kann eine ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie aus der Prostata entnommen werden. Es werden aus jedem Prostatalappen drei Stanzzylinder entnommen. Zusätzlich können palpatorisch suspekte Areale unter digitaler Kontrolle sowie sonographisch auffällige Areale biopsiert werden. Die Stenzen müssen links und rechts getrennt dem Pathologen übersandt werden (S3 Leitlinie, 2009).

1.2.3 Staginguntersuchungen

In der prätherapeutischen Staginguntersuchung kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz.

Um den Primärtumor beurteilen zu können stehen neben der rektalen Palpation die transrektale Ultraschalluntersuchung, die Computertomographie des Beckens und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Hilfe einer endorektalen Spule zur Verfügung (Zimmermann et al., 2009).

1.2.4 Stadieneinteilung

Die klinische Stadienzuordnung erfolgt entsprechend der Klassifikation des TNM-Systems der UICC von 2009.

Abbildung 1: TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom (2009)

T (Primärtumor)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor als zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor als zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA-Werte)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt einen Lappen mit weniger als 50%
T2b	Tumor befällt einen Lappen zu mehr als 50%
T2c	Tumor befällt beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Blasen Hals, Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an der Beckenwand fixiert
Anmerkung:	Ein Tumor, der in einem oder beiden Seitenlappen durch eine Nadelbiopsie gefunden wurde, aber nicht tastbar oder in der Bildgebung sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert. Eine Invasion in den Apex oder die Kapsel der Prostata (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 und nicht als T3 klassifiziert.

N (Regionäre Lymphknotenmetastasen)

Regionäre Lymphknoten sind Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes

Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in regionären Lymphknoten

Anmerkung: Metastasen nicht über 0,2cm können als pN1 angegeben werden.

M (Fernmetastasen)

Mx Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Kein Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

M1a Nicht regionäre (r) Lymphknoten

M1b Knochen

M1c Andere Lokalisation

Die TNM-Klassifikation gilt nur für Adenokarzinome. Das Transitionalzell-Karzinom gilt als Tumor der Urethra.

Als Basis der TNM-Klassifikation gelten die klinischen und apparativen radiologischen, nuklearmedizinischen sowie endoskopischen Untersuchungen, die histologische Sicherung des Tumors und biochemische Bestimmungen.

1.3 Therapie des Prostatakarzinoms

Für die kurative Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen derzeit zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Zum einen die primär lokale Strahlentherapie und zum anderen die radikale Prostatektomie. Bezüglich des 5-Jahres-biochemischen progressionsfreien Überlebens und des 5 bis 10-Jahreskrankheits-spezifischen Überlebens ergeben sich bezüglich der radikalen Prostatektomie und der lokalen Strahlentherapie ähnliche Ergebnisse (S3-Leitlinie, 2009).

1.3.1 Radikale Prostatektomie

Das operative Standardverfahren ist die radikale Prostatektomie. Sie sollte angewandt werden, wenn die Überlebensrate mehr als 10 Jahre beträgt, um einen Nutzen für den Patienten erzielen zu können. Dafür sollte ein Tumorstadium (cT1 - 2a) mit niedrigem PSA-Wert (<10 ng/ml), ein günstiger Gleason Score (<7) und ein guter Allgemeinzustand vorhanden sein.

Am häufigsten wird ein suprapubischer Zugang gewählt, bei dem gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden kann. Seltener werden retropubische, perineale oder transvesikale Zugangswege gewählt (S3 Leitlinie 2009, Zimmermann et al., 2009).

1.3.2 Strahlentherapie

1.3.2.1 Dreidimensionale konformale Strahlentherapie

Die konformale dreidimensionale Strahlentherapie hat in den letzten Jahren die Behandlungsweise des Prostatakarzinoms aus radioonkologischer Sicht revolutioniert.

Sie ist hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle als auch der Überlebensrate grundsätzlich mit der radikalen Prostatektomie vergleichbar. Ein direkter Vergleich ist allerdings aufgrund verschiedener Selektionskriterien der Patienten äußerst schwierig (Zimmermann et al., 2009).

Grundlage der 3D - konformalen Strahlentherapie ist die Verwendung von modernen Elektronenbeschleunigern, die mit Erzeugungsspannungen von etwa 5-25 MV eingesetzt werden. Bei tiefer im Körperstamm gelegenen Tumoren erreicht man mit mehreren Bestrahlungsfeldern von verschiedenen Seiten die optimale Dosisverteilung. Bei gynäkologischen Tumoren oder dem Prostatakarzinom werden die Vier-Feld / Fünf-Feld-Technik in Form der sogenannten „Box-Technik“ eingesetzt.

Unter Konformationsbestrahlung versteht man nach DIN-normierte Bestrahlungstechniken, die durch Einsatz besonderer technischer Aufwendungen das behandelte Volumen - das Planungszielvolumen - möglichst eng umschließen und die Energiedosis außerhalb des Planungszielvolumens besonders steil abfallen lassen.

Im Fall der Strahlentherapie der Prostata liegt eine 3D-konformale Bestrahlungstechnik nach DIN 6814-8 zugrunde.

Hierfür ist die Integration der Bildgebung mit modernen Verfahren (z.B. CT, MRT, PET), die Entwicklung der 3-Dimensionalen Bestrahlungsplanung einschließlich inverser Dosisplanung sowie die Einführung von Lamellenkollimatoren von Bedeutung. (M. Bamberg et al., 2009).

Die bildgebende Grundlage der 3D-konformalen Strahlentherapie ist die Computertomographie.

Zur genauen individuellen Dosis-Volumen-Errechnung wird eine CT-morphologische Bildgebung vom Beckenkamm bis zu den Sitzbeinhöckern angefertigt, die exakte anatomische Informationen über die zu bestrahlenden Strukturen und die Risikoorgane liefern.

Es lassen sich dadurch die verschiedenen Zielvolumina ermitteln. Zum einen das Gross Tumor Volume (GTV), das die gesamte tastbare bzw. makroskopisch erkennbare Ausdehnung eines malignen Wachstums beschreibt.

Das klinische Zielvolumen (CTV) bezeichnet den Bereich auch außerhalb des Tumorzentrums, von dem angenommen werden muss, dass es Tumorzellen enthält, obwohl diese nicht mit der Bildgebung nachweisbar sind oder nicht nachgewiesen wurden. Es wird ebenfalls als Tumorausbreitungsgebiet bezeichnet und umschließt räumlich zusammenhängende onkologische Volumina.

Das Planungszielvolumen (PTV) enthält das klinische Zielvolumen und berücksichtigt dabei die räumliche Verlagerung während einer Fraktion (z.B. Atmung, Peristaltik), die Größenänderung des tumortragenden Organes (z.B. Füllung, ödematöse reaktive Schwellung) sowie die begrenzte Reproduzierbarkeit der Lagerung und Positionierung des Patienten sowie der Bestrahlungsparameter (M Bamberg et al., 2009).

Mit Hilfe von speziellen Bestrahlungsplanungsprogrammen werden nach Festlegung der Einstrahlrichtungen die Dosis in jedem Voxel des 3D CT-Datensatzes berechnet. Anhand der Isodosenverteilungen und der Dosis-Volumen-Histogramme vorher konturierter Risikoorgane und Planungsvolumina wird vom Arzt aus verschiedenen Bestrahlungsplänen der optimale ausgewählt. Neben einer guten Erfassung des Planungsvolumens mit der verschriebenen Dosis ist ein Ziel des Optimierungsprozesses, die Dosis im umge-

benden nicht tumortragenden Normalgewebe, insbesondere in den Risikoorganen so gering wie möglich zu halten.

Risikoorgane bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms stellen vor allem die Harnblase, die Harnröhre, das Rektum, der Analkanal und die Hüftköpfe dar.

Ist der optimale Plan gefunden, so wird der Zielpunkt auf den Patienten übertragen. Bei der konventionellen Simulation erfolgt dieses unter Röntgenkontrolle am Simulator. Bei der virtuellen Simulation erfolgt die Übertragung des Zielpunktes auf den Patienten am Strahlengerät.

Am Strahlengerät wird der Zielpunkt vor jeder Bestrahlungsfraction mit dem Isozentrum („Drehpunkt“) des Gerätes in Übereinstimmung gebracht. Dieses erfolgt im allgemeinen über Hautmarkierungen anhand eines raumbasierten Lasersystems.

Bei der Prostata-Bestrahlung werden im allgemeinen mehrere Stehfeldbestrahlungen (4- oder 5-Feldtechnik, sogenannte Box-Technik) verwendet, die von verschiedenen Seiten des Patienten ihre Ein- und Austrittspforten haben. Durch Verwendung von Mehrfelder-techniken in Kombination mit hochenergetischen Röntgenstrahlen (≥ 6 MeV) kann bei tiefer gelegenen Tumoren des Körperstammes eine optimale räumliche Dosisverteilung erreicht werden.

Die Anpassung der verschiedenen Bestrahlungsfelder an die Form des Planungszielvolumens erfolgt durch individuell hergestellte Schwermetallsatelliten („Blöcke“) oder bei modernen Beschleunigern mit Hilfe eines Lammellenblendensystems (Lamellenkollimator) am Ausgang des Strahlenfeldes (Bamberg et al., 2009).

Geinitz et al. konnten bei 88 älteren Patienten (≥ 75 Jahre) zeigen, dass die Strahlentherapie in höherem Alter im Vergleich zu jüngeren Patienten mit gleicher Therapie (konformale 3D-Strahlentherapie mit 70 Gy Gesamtdosis) ebenso gut vertragen wird (Geinitz et al., 2005).

Bei einem Großteil der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein Rektumballon zur internen Immobilisierung verwandt (Wachter et al., 2002).

Eine Multi-Center-Studie konnte mit 442 Patienten während 3D-konformaler Strahlentherapie zeigen, dass dieser Ballon eine hohe Akzeptanz besaß und während des täglichen Gebrauchs sicher ist (Goldner et al., 2006).

1.3.2.2 Potentielle Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie betreffen hauptsächlich das Urogenitalsystem, die anorektalen Funktionen und die perianale Haut. Man unterteilt sie in zwei Gruppen:

Die akuten Nebenwirkungen, die bis 90 Tage nach Strahlentherapie auftreten, und die chronischen Nebenwirkungen, die frühestens nach drei Monaten manchmal aber erst nach Jahren auftreten.

Die akuten Nebenwirkungen sind meist reversibel und heilen häufig auch ohne umfassende Begleittherapie innerhalb von 2-6 Wochen nach Therapieende vollständig ab. Diesbezüglich ist der Urogenitaltrakt durch Algurie, Pollakisurie, Nykturie, Urge und Impotenz zu nennen. Nebenwirkungen am Rektum- und Analkanal können sein: Eine strahlenbedingte Proktitis, Stuhldrang, erhöhte Stuhlfrequenz, Änderung der Stuhlkonsistenz, Tenesmen, verstärkte Flatulenz, Schleim- und Blutbeimengungen, rektale Blutungen. Eine radiogene Dermatitis im Dammbereich oder der Perianalregion wird seltener beobachtet (Zimmermann F. et al., 2009).

Die häufigste chronische rektale Nebenwirkung ist die intermittierende rektale Blutung. Meist sind diese Blutungen gering ausgeprägt, es kann aber in Einzelfällen bis zu starken transfusionspflichtigen Anämien kommen (Zimmermann F. et al., 2009).

Geinitz et al. konnten in einer retrospektiven Studie mit 249 Patienten zeigen, dass rektale Nebenwirkungen und Stuhlinkontinenz nur intermittierend auftraten und nur etwa drei Prozent der Patienten an täglichen rektalen Inkontinenzepisoden litten (Geinitz et al., 2006). Unter Umständen sind Spätfolgen nicht reversibel und verlaufen in seltenen Fällen chronisch progredient.

Die urologischen Nebenwirkungen treten in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt (2-3 Jahre) als die rektalen Nebenwirkungen auf. Dies können Harnröhrenstrikturen, Inkontinenz, Blasenblutungen und Harndrang sein (Zimmermann F. et al., 2009).

1.3.3 Kombinierte Hormon- und Radiotherapie

Eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit zur Bestrahlung stellt die Hormonentzugstherapie mittels GnRH-Analoga mit/ohne periphere Antiandrogene dar. Da in den meisten Fällen die Tumor-

zellen des Prostatakarzinoms testosteronabhängig wachsen, kann eine teilweise oder völlige Testosteronblockade das Wachstum des Tumors verlangsamen und sogar über eine lange Zeit stoppen, allerdings kann diese Behandlung die Patienten nicht heilen (Böcker et al., 2001).

Zur funktionellen Kastration werden Antiandrogene oder Östrogene verwendet, die zu einem Absinken des Testosteronspiegels führen (Merkle, 1997).

Zum Einsatz kommen Gonadoliberin-Analoga, die anfänglich eine hohe, später eine völlige Hemmung der Gonadotropin-Inkretion aufgrund einer Desensibilisierung der Rezeptoren und somit ein Sinken des Testosteronspiegels zur Folge hat (Lüllmann et al., 1999). Die anfängliche Überstimulation der Gonaden führt zu einer initial vermehrten kurzfristigen Freisetzung der Geschlechtshormone, weshalb anfangs ein peripher wirksames Antiandrogen (z.B. Cyproperonacetat, Flutamid) gegeben wird. Dies blockiert Androgenrezeptoren an der Prostata, so dass das Gonadotropin weniger Wirkung zeigt.

D'Amico et al. konnten in einer randomisierten Studie anhand von 206 Patienten mit einem mittleren Risiko (T1b - T2bNxM0, PSA > 10 ng/ml, Gleason-Score mindestens 7) mit einer mittleren Follow-up-Zeit von 4,52 Jahren zeigen, dass die Kombination einer 6-monatigen Hormontherapie zusammen mit einer 3D konformalen Strahlentherapie (70Gy Gesamtdosis) ein signifikant höheres Überleben und eine signifikant geringere prostataspezifische Erkrankungshäufigkeit mit sich bringt (D'Amico AV et al., 2004).

D'Amico et al. konnten in derselben Studie nach einem medianen Follow-up von 7,6 Jahren belegen, dass nur bei Patienten ohne vermehrte Komorbiditäten die Überlebensrate in einer Kombinationstherapie stieg (D'Amico AV et al., 2008).

Die hormonablativ Therapie ist die wirksamste Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. Es lässt sich dadurch eine Verbesserung des mittleren Überlebens um ca 7 Monate und eine Verzögerung der Tumorprogression um ca 24 Monate erreichen. Eine funktionelle Hormontherapie ist einer Ochiektomie vorzuziehen (Zimmermann et al., 2009).

Unter der Hormontherapie wird die Prostata in ihrer Größe verkleinert, was zu einem kleineren Zielvolumen führt. Bei schlecht differenzierten Tumoren zeigte sich eine höhere Überlebensrate bei

Patienten mit keiner oder geringer Komorbidität in Verbindung einer Strahlentherapie mit einer sechsmonatigen Hormontherapie (D'Amico et al., 2009).

In Kombination mit einer Strahlentherapie gelingt ein Benefit im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit. Einige Studien bezüglich der Kombination Strahlentherapie/Hormontherapie beziehen sich auf die Unterschiede zwischen den Zeiten, in denen Hormone angewendet werden. Lawton et al. beschreiben z.B. eine bessere Verträglichkeit und ein höheres progressionsfreies Überleben mit einer Kombination aus neoadjuvant begonnener Hormontherapie mit einer Beckenbestrahlung im Vergleich zu einer reinen Prostatabestrahlung oder einer Kombination einer Beckenbestrahlung mit einer kurzen Antiandrogentherapie (Lawton et al., 2007).

1.4 Lebensqualität

1.4.1 Definition der Lebensqualität

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation ist Lebensqualität die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen (WHO, 1993). Gesundheit wird als Zustand des vollkommenen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens definiert (Verfassung der WHO, 1946).

1.4.2 Erfassung der Lebensqualität

Um die Lebensqualität messbar und damit auch quantifizierbar zu machen, bedient man sich validierter Fragebögen. Die Angaben über die empfundene Lebensqualität erfolgen durch den Patienten selbst. Nur in Ausnahmefällen wird auf eine Fremdbeurteilung ausgewichen, mit der Gefahr einer divergenten Einschätzung.

Die Erhebung der erkrankungsunspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann durch erkrankungsspezifische Fragebögen ergänzt werden. Diese spezifischen Fragebögen dienen zur möglichst genauen Erfassung aller erkrankungsspezifischen Beeinträchtigungen, welche die Lebensqualität negativ beeinflussen. Therapie-

effekte, die eine Veränderung des Beschwerdebildes hervorrufen, können sehr sensitiv erfasst werden. In dieser Untersuchung werden die von der EORTC (European Organisation of Research and Treatment of Cancer) entwickelten, validierten und oft genutzten Fragebögen verwendet.

2 Zielsetzung

Die Strahlentherapie ist neben der chirurgischen Prostatektomie eine gleichwertige kurative Behandlungsform des Prostatakarzinoms.

Bei Diagnosestellung haben viele Patienten kaum krankheitsbedingte Symptome. Erst durch die Therapie und dadurch entstehende Nebenwirkungen kann für einen gewissen Anteil der Patienten ein echtes Krankheitsempfinden entstehen.

Um die Wirkungen und Nebenwirkungen einer Therapie - in diesem Fall der Strahlentherapie - auf die Lebensqualität einschätzen zu können, tritt die prospektive, longitudinale Evaluierung der Lebensqualität in den Vordergrund der Untersuchung.

In dieser Arbeit sollen die Veränderung der Lebensqualität in Bezug auf die globale Lebensqualität, Müdigkeit, Angst, Depression und ggf. laborchemische Veränderungen herausgearbeitet werden.

Verwendet wurden standardisierte und evaluierte Fragebögen der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC).

In dieser Arbeit war die Lebensqualität oder vielmehr die spezifische Beeinträchtigung derselben aufgrund der Krankheit und Therapie im zeitlichen Verlauf von besonderem Interesse.

Es wurde das Gesamtkollektiv betrachtet sowie Unterscheidungen bezüglich des spezifischen Therapieansatzes (adjuvant/additiv und definitiv) getroffen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv

213 Patienten wurden zwischen 11/2001 und 01/2003 mit einer jeweils definitiven (155 Patienten) oder adjuvanten/additiven (58 Patienten) konformalen Strahlentherapie behandelt.

Einschlusskriterien für diese Studie waren:

- Definitive, adjuvante oder additive dreidimensionale Strahlentherapie der Prostata mit und ohne Beteiligung der Samenblasenbasis
- Tumorstadium cT 1-4N0 und cM0

Es galten folgende Ausschlusskriterien:

- Indikation zur Bestrahlung bei PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie
- Indikation zur Bestrahlung bei klinischem Tumorrezidiv nach radikaler Prostatektomie
- Primäre Metastasierung
- Radiotherapie der pelvinen Lymphbahnen
- Ablehnung der Studienteilnahme seitens des Patienten bzw. fehlende Compliance
- Anus praeter Anlage
- Missbildung der ableitenden Harnwege
- Vorausgegangene Chemotherapie
- Schwere, die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigende Begleiterkrankungen

Es wurden von diesen 213 Patienten, die den Kriterien unserer Studie entsprachen, 148 (69,4%) gebeten, an der Studie teilzunehmen. 120 (81,1%) gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ab (siehe Tabelle).

Tabelle 1: Einbeziehung der zwischen 11/2001 und 01/2003 bestrahlten Patienten mit Prostatakarzinom in der vorliegenden Studie. (eigene Darstellung)

Gesamtzahl der Patienten mit RTx lt. Einschlusskriterien	213
Davon angesprochene Patienten	148 (69,4%)
Davon Patienten mit mangelnden Deutschkenntnissen	8 (5,4%)
Ablehnung	18 (12,2%)
Schwerwiegende psychiatrische Erkrankung	2 (1,3%)
Fehlender Fragebogenrücklauf vor RTx	10 (6,7%)
Einschluss in die Studie	110 (74,3%)

110 der 120 teilnehmenden Patienten (91,6%) füllten zeitgerecht vor Beginn der Strahlenbehandlung die Fragebögen aus oder schickten diese an uns zurück. Diese 110 Patienten bildeten das Patientenkollektiv für die vorliegende Arbeit.

3.1.2 Strahlentherapiemodalitäten und Therapiekonzepte

Es wurde über den ganzen Therapiezeitraum eine konformale Strahlentherapie durchgeführt. Keiner der in der Studie berücksichtigten Patienten wurde an pelvinen Lymphknoten bestrahlt. Alle Patienten wurden mit 6 - 15 MeV-Photonen eines Linearbeschleunigers mittels 4 bis 5 individuell angepassten Bestrahlungsfeldern behandelt. Eine dreidimensionale Planung wurde mittels des HELAX TMS Planungssystems (Nucletron, Veenendaal, Niederlande) durchgeführt.

Innerhalb der Studie gab es mehrere stadienabhängige Strahlentherapiekonzepte.

3.1.2.1 Definitive Strahlentherapie

Die definitive Strahlentherapie wurde bei Patienten in klinischem Stadium cT1-4cN0cM0 durchgeführt. Die Festlegung des klinischen Zielvolumens (Prostata, Prostata und Samenblasenbasis, bzw. Prostata mit Samenblasenbasis und sichtbarer Tumor), der Gesamtdosis (70 bzw. 74 Gy) und der Kombination mit einer peripheren bzw. zentralen antiandrogenen Therapie richtete sich nach folgenden Risikofaktoren: klinisches Tumorstadium, Höhe des PSA-Wertes und Grading bzw. Gleason-Score. Dies ist in der unteren Abbildung dargestellt.

Tabelle 2: Einteilung der Therapie einer definitiven Strahlentherapie nach TNM, Grading, PSA-Wert

TNM-Stadien	≤ cT2a	≤ cT2b	CT3	Jedes T
PSA (ng/ml)	≤ 10	≤ 20	< 20	20 - 50
G1/ Gleason 2 - 3	Prost 70 Gy	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT
G2/ Gleason 4 - 6	Prost 70 Gy	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT
G3/ Gleason > 6	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB 70 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT	Prost + SBB + GTV 74 Gy + HT

Prost = Prostata; SBB = Samenblasenbasis; GTV = Gross Tumor Volume, sichtbarer Tumor; HT = Hormontherapie (Heinrich, 2007)

Die Bestrahlung erfolgte mit 2 Gy Einzeldosis fünfmal die Woche.

Des weiteren beinhaltete dieses Therapiekonzept im Rahmen einer Multicenter-Studie (München-Wien-Protokoll) die Verwendung eines Rektumballons. Der Ballon wurde jeweils vor jeder Bestrahlungsfraktion mit ca. 40 ml Luft gefüllt und zur internen Immobilisierung und Distanzierung der Rektumhinterwand aus dem Hochdosisbereich verwandt. Innerhalb der Multicenter-Studie war in 96 % der Fälle die Bestrahlung mit einem Rektumballon bis zum Therapieende möglich (Goldner et al., 2006).

3.1.2.2 Additive/Adjuvante Strahlentherapie

Die Indikation für eine adjuvante/additive perkutane Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie wird auf der Basis des histopathologischen Stadiums gestellt. Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die postoperative Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereiches genannt (S3-Leitlinie, 2009). Als additive Strahlentherapie werden in dieser Arbeit Bestrahlungsmodalitäten bei einem Stadium pT1-4pN0cM0R1 bezeichnet.

Beide postoperative Patientengruppen wurden mit jeweils 1,8 Gy bzw. 2,0 Gy pro Fraktion bis ca. 59,4Gy bzw. 60 Gy Gesamtdosis bestrahlt. Das Zielvolumen war hier die Prostataloge und ggf. die Samenblasenloge. Diese Patientengruppe wurde ohne Rektumballon bestrahlt.

Sowohl bei der additiven/adjuvanten als auch bei der definitiven Strahlentherapie konnten sich Änderungen des Therapiekonzeptes ergeben, wenn bereits bei der Bestrahlungsplanung ersichtlich war, dass die Dosisbelastung für die Risikoorgane zu hoch sein würde oder wenn es während des Therapieverlaufes zu einer schlechten Verträglichkeit käme. In diesen Situationen wurden die hier beschriebenen Therapiekonzepte individuell für den jeweiligen Patienten modifiziert.

3.2 Fragebögen

Im Folgenden sind alle Module aufgeführt, die in dieser Studie verwendet wurden. Sie wurden verschiedenen Fragebögen entnommen. Die Fragebögen wurden zusammengeheftet und mit einer Einwilligungserklärung (Anhang 1) an die Patienten ausgegeben (siehe Anlage). Die Originalfragebögen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) sind urheberrechtlich geschützt. Die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München erhielt die Erlaubnis der EORTC, die Fragebögen im Rahmen dieser Studie zu verwenden.

3.2.1 Dokumentationsbogen für Prostatapatienten (Anhang 2)

Der verwendete Dokumentationsbogen ist ein klinikeigener Bogen. Hiermit werden persönliche und demographische Daten, Tumorstadien, PSA-Werte, bisher erfolgte Therapien, Begleiterkrankungen, Fragen zur Potenz vor jeglicher Therapie, Anzahl der täglich geschlafenen Stunden und erlittener Infekte abgefragt.

3.2.2 Lebensqualität

3.2.2.1 Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30, Version 3.0, Anhang 3)

Zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient der Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ C30). Dieses Instrument wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) als Kernfragebogen für krebserkrankte Patienten entwickelt und in deutscher Sprache validiert. Er umfasst einen körperlichen, einen psychisch-seelischen und einen sozialen Bereich und ist bei den meisten Tumorerkrankungen anwendbar.

Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die der Patient in seiner Muttersprache in ca. 10 Minuten ausfüllt. Heute stellt er in Europa das Standardinstrument zur Lebensqualitätserfassung bei Tumorpatienten dar. Zusätzlich bietet er die Möglichkeit, ihn mit verschiedenen anderen krankheitsspezifischen Modulen zu kombinieren (Aaronson et al., 1993; Coates et al., 1997).

3.2.2.2 Fatigue Assessment Questionnaire (Anhang 4)

Der Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ) dient zur Evaluierung von Müdigkeit und Erschöpfung bzw. Abgeschlagenheit (Fatigue) bei Krebspatienten. Er besteht aus 20 Fragen und 3 visuellen analogen Skalen (VAS). Dies gibt dem Patienten die Möglichkeit auf einer Linie stufenlos sein Befinden im Bezug auf Müdigkeit darzustellen. Die Auswertung erfolgt über den Abstand des linken Randes zur Markierung des Patienten. Er wurde an Krebspatienten und gesunden Probanden in deutscher Sprache validiert. Der Fragebogen erfasst die physische, kognitive und

affektive Ausprägung der Müdigkeit (Glaus, 1998; Glaus A et al., 2001).

Abbildung 2: VAS: Visuelle Analog-Skala zur Erfassung der Fatigue:

a) In der letzten Woche	Ich fühlte mich überhaupt nicht unüblich müde	-----	Ich fühle mich extrem müde und erschöpft
b) Im letzten Monat	Ich fühlte mich überhaupt nicht unüblich müde	-----	Ich fühle mich extrem müde und erschöpft
c) Wenn sie sich in einer dieser Zeitspannen unüblich müde fühlten, wie stark litten sie unter dieser Müdigkeit?			
	Ich litt überhaupt nicht darunter	-----	Ich litt sehr stark darunter

Legende: Der Patient setzt einen geraden Strich dort auf die Linie, wo es der Müdigkeit, die er empfunden hat, am ehesten entspricht. Ausgewertet werden die cm ab dem linken Strichrand.

3.2.2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (Anhang 5)

Der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) umfasst 14 Fragen und dient als Screening-Instrument für Angst und Depression bei internistischen Patienten. Die Angst- und Depressionssubskalen können den Schweregrad der emotionalen Befindlichkeitsstörung erfragen. (Zigmond et al., 1983) Er wurde ins deutsche übersetzt und sowohl an kardiologischen Patienten als auch an Krebspatienten validiert (Moorey et al., 1991).

3.3 Laborchemische Blutuntersuchung

Diese wurde bei einer randomisierten Subgruppe der Patienten durchgeführt. Es wurde nach einem Zusammenhang der Einschränkungen der Lebensqualität und Müdigkeit mit gegebenenfalls signifikanten laborchemischen Veränderungen gesucht.

3.3.1 CRP

Für das Ausmaß einer Entzündung gilt als globaler Messparameter das C-reaktive Protein (CRP). Es gehört zu den Akut-Phase-Proteinen, die bei einer Entzündung im Körper ansteigen und als Verlaufsparemeter dienen kann. Den Patienten wurden zu drei Zeitpunkten (vor Beginn, bei 60 Gy und acht Wochen nach Therapieende) Blut abgenommen. Wie Untersuchungen anderer Autoren zeigten, kann es zum Anstieg des CRP während fraktionierter Strahlentherapie kommen (Cengiz et al., 2001).

Diese Untersuchung soll einen möglichen Zusammenhang zwischen einer strahlenbedingten lokalen Entzündung mit erhöhten CRP-Werten und der Müdigkeit aufzeigen.

3.3.2 Hämoglobin

Als Faktor einer vermehrten Müdigkeit und Antriebsarmut kann ebenfalls eine Anämie stehen. Aus diesem Grund wurden neben dem CRP auch der Hämoglobingehalt zu den verschiedenen Zeitpunkten gemessen.

3.4 Datenbank

Zur Speicherung und Bearbeitung der erhobenen Daten wurde eine Client-Server-Datenbank auf Basis von Microsoft Access und SQL Server verwendet. Diese Anwendung erlaubt die Erfassung und programmgestützte Auswertung von Fragebögen (Thamm, 2007).

3.5 Statistik und Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die notwendigen Daten von der Datenbank in das Statistikprogramm SPSS überführt.

Zunächst wurde der Friedman-Test zur Bestimmung von Veränderungen der untersuchten Parameter über die Zeit angewandt. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% angesetzt.

Bei signifikanten Unterschieden wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für nichtparametrische, verbundene Stichproben heran-

gezogen, um Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert feststellen zu können.

Die Assoziation von Fatigue, Angst und Depression mit der globalen Lebensqualität wurde mit der nichtparametrischen Korrelationsuntersuchung nach Spearman-Rho untersucht, zusätzlich wurden Varianzanalysen durchgeführt.

3.6 Ablauf der Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte zu vier Zeitpunkten: Der erste Erhebungszeitpunkt lag im Allgemeinen 1 - 2 Wochen vor Bestrahlungsbeginn, als die Patienten ambulant zur Lagerung bzw. Simulation (Vor-RT) vorstellig wurden. Hier gab der Patient seine schriftliche Einwilligung, der erste Fragebogen wurde ausgehändigt und das erste mal Blut entnommen.

Während der Therapie lagen bei 40 Gy und 60 Gy Gesamtdosis weitere Erhebungszeitpunkte. Bei 60 Gy wurde ergänzend Blut entnommen.

Circa 8 Wochen nach Ende der Strahlentherapie wurden die Patienten bei der ersten Nachuntersuchung noch einmal befragt und es wurde ihnen erneut Blut entnommen.

3.7 Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar genehmigt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

An der Studie nahmen 120 Patienten teil, 110 Patienten füllten zeitgerecht vor Beginn der ersten Bestrahlung die Fragebögen aus und gaben oder schickten diese an uns zurück. Diese 110 Patienten bildeten das Patientenkollektiv.

Im nachfolgenden werden die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten aufgeführt:

Tabelle 3: Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten:

	Definitiv 70 Gy N=61	Definitiv 74 Gy N=17	Additiv/Adjuvant N=32
Medianes Alter	71 Jahre (51 - 86)	71 Jahre (56 - 75)	64 Jahre (49 - 70)
Medianes PSA vor RT/OP	8 ng/ml (3,4 - 90,2 ng/ml)	19,7 ng/ml (2,4 - 48,3 ng/ml)	8,8 ng/ml (3,3 - 87 ng/ml)
Tumorstadien	cT1 = 6 (9,9%) cT2 = 44 (72,1 %) cT3 = 10 (16,4 %) cT4 = 1 (1,6 %)	cT1 = 0 cT2 = 5 (29,4 %) cT3 = 12 (70,6 %) cT4 = 0	pT1 = 0 pT2 = 7 (21,9 %) pT3 = 21 (65,6 %) pT4 = 4 (12,5 %)
Grading	G1 = 6 (9,8 %) G2 = 47 (77,1 %) G3 = 8 (13,1 %)	G1 = 0 G2 = 13 (76,5 %) G3 = 4 (23,5 %)	G1 = 0 G2 = 14 (43,8 %) G3 = 18 (56,3 %)
Gleason-Score	3 = 2 (3,3 %) 4 = 5 (11,5 %) 5 = 5 (11,5 %) 6 = 23 (37,7 %) 7 = 19 (31,1 %) 8 = 3 (4,9 %) 9 = 4 (6,6 %)	5 = 2 (11,8 %) 6 = 4 (23,5 %) 7 = 10 (58,8 %) 8 = 1 (5,9 %)	6 = 4 (12,5 %) 7 = 16 (50,0 %) 8 = 4 (12,5 %) 9 = 8 (25 %)
Neoadj. HT	57 (93,4 %)	17 (100 %)	3 (9,6 %)
Gesamtdosis Prostata	64,8 Gy = 1 70,0 Gy = 57 70,2 Gy = 3	74,0 Gy = 17	55,9 Gy = 1 59,4 Gy = 27 60,0 Gy = 2 61,2 Gy = 1 64,0 Gy = 1

Ballon	53 (86,9 %)	17 (100 %)	0
Ballon bis Ende RT	49 (94,5 %)	17 (100 %)	0

Neoadj. = Neoadjuvant; RT = Radiotherapie; HT = Hormontherapie; Ballon = rektaler Ballonkatheter

4.2 Auswertung der Fragebögen

Nachstehend werden die Ergebnisse sowohl im Gesamtkollektiv betrachtet als auch bezüglich den verschiedenen Therapieansätzen - definitive versus adjuvante/additive Therapie - unterschieden.

4.2.1 Die globale Lebensqualität

4.2.1.1 Globale Lebensqualität, Gesamtkollektiv

Die globale Lebensqualität änderte sich während der Bestrahlung nicht signifikant, lag aber acht Wochen nach Therapie signifikant oberhalb des Ausgangswertes (Friedman-Test: $p = 0,013$; Tabelle 4, Abbildung 3).

Tabelle 4: Wilcoxon-Test für globale Lebensqualität, Gesamtkollektiv

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,062$ $n = 92$	$p = 0,139$ $n = 95$	$p = 0,013$ $n = 87$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 5: Statistik globale Lebensqualität, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Score_QL2_1: vor RT	69,3670	75,0000	22,49434
Score_QL2_2: 40 Gy	65,9499	66,6700	21,19784
Score_QL2_3: 60 Gy	65,8931	66,6700	19,54571
Score_QL2_4: 8 Wochen nach RT	74,2503	83,3300	18,53285

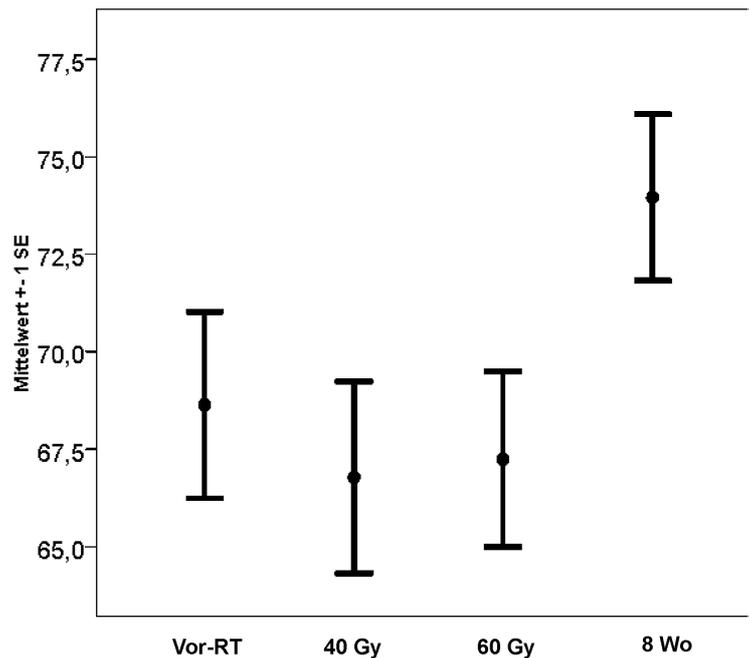


Abbildung 3: Globale Lebensqualität Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.1.2 Globale Lebensqualität, Kollektiv: definitive Therapie

Die globale Lebensqualität änderte sich in diesem Kollektiv nicht (Friedman-Test: $p = 0,096$, $n = 55$)

Tabelle 6: Statistik globale Lebensqualität, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Score_QL2_1: vor RT	68,3113	66,6700	23,09466
Score_QL2_2: 40 Gy	65,7833	66,6700	21,03739
Score_QL2_3: 60 Gy	66,0875	66,6700	18,03716
Score_QL2_4: 8 Wochen nach RT	72,2217	75,0000	18,68062

4.2.1.3 Globale Lebensqualität, Kollektiv: Adjuvante Therapie

Die Auswertung zeigte eine Signifikanz im Friedman-Test ($p = 0,004$, $n = 17$). Der zeitliche Verlauf, beschrieben durch den Wilcoxon-Test, zeigte eine Signifikanz des Wertes nach Therapie im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 7, Abbildung 4). Somit stieg die globale Lebensqualität nach Beendigung der Therapie in diesem Kollektiv deutlich an.

Tabelle 7: Wilcoxon-Test für globale Lebensqualität, Kollektiv: adjuvante Therapie

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs Vor-RT	8 Wo vs Vor-RT
Asymptomatische Signifikanz	$p = 0,229$ $n = 27$	$p = 0,215$ $n = 25$	$p = 0,022$ $n = 23$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 8: Statistik globale Lebensqualität, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Score_QL2_1: vor RT	71,8744	75,0000	21,13961
Score_QL2_2: 40 Gy	66,3570	66,6700	21,98477
Score_QL2_3: 60 Gy	65,3332	66,6700	23,77474
Score_QL2_4: 8 Wochen nach RT	80,0717	83,3300	17,17717

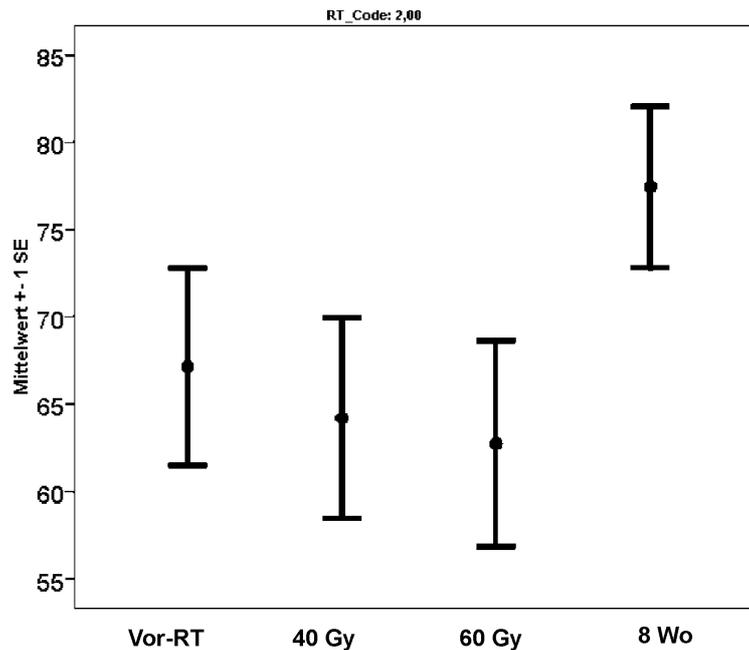


Abbildung 4: Globale Lebensqualität der Patienten mit adjuvanter Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.2 Müdigkeit

Hierfür wurden zwei Module verwendet. Zum einen der Fatigue Assessment Questionnaire, hier insbesondere die visuelle Analogskala, und zum zweiten das Müdigkeitsmodul aus dem QLQ-C 30-Fragebogen. Als letzte Frage der visuellen Analogskala wurde noch die Frage nach dem subjektiven Leiden unter Müdigkeit gestellt und ausgewertet.

4.2.2.1 Müdigkeit im FAQ

Für den Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ) fanden sich im Friedman-Test weder im Gesamtkollektiv ($p = 0,159$, $n = 72$), im Kollektiv der definitiven Therapie ($p = 0,421$, $n = 57$) noch im Kollektiv der adjuvanten Therapie ($p = 0,170$, $n = 15$) signifikante Veränderungen.

4.2.2.2 Müdigkeit im FAQ anhand der visuellen Analogskala (VAS)

4.2.2.2.1 VAS-Müdigkeit im Gesamtkollektiv

In der visuellen Analogskala (Müdigkeit in der letzten Woche) zeigte sich eine deutliche und signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf (Friedman-Test: $p < 0,001$, $n = 68$; Tabelle 9, Abbildung 5). Es zeigte sich, dass die Fatigue gemessen mit der VAS während der Strahlentherapie signifikant über den Ausgangswert anstieg und acht Wochen nach RT wieder in den Bereich der Ausgangswerte abfiel.

Tabelle 9: Wilcoxon-Test für VAS-Müdigkeit, Gesamtkollektiv

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,001$ $n = 91$	$p = 0,000$ $n = 92$	$p = 0,173$ $n = 82$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 10: Statistik VAS-Müdigkeit, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
VAS1: vor RT	2,1448	1,4000	2,12010
VAS2: 40 Gy	2,9075	1,9000	2,49562
VAS3: 60 Gy	3,4344	2,5000	2,67872
VAS4: 8 Wochen nach RT	2,5070	1,8000	2,09575

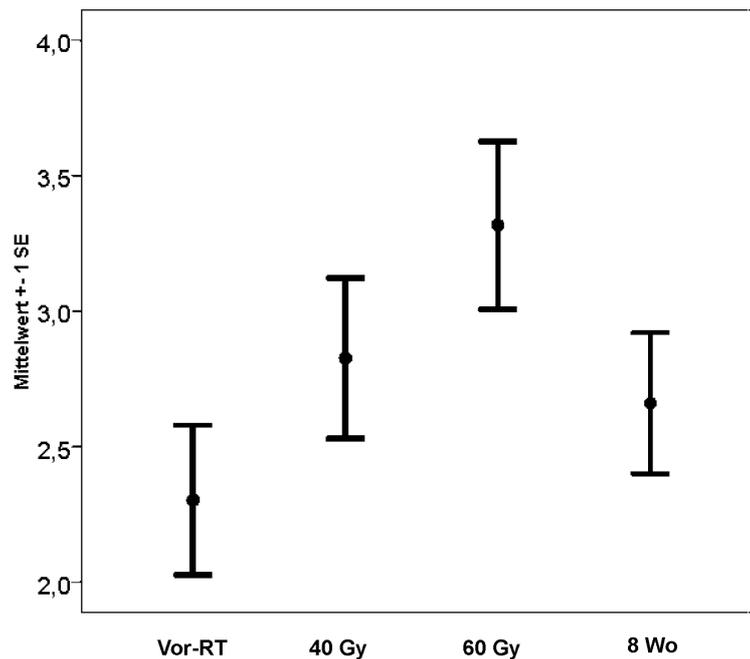


Abbildung 5: VAS-Müdigkeit im Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.2.2.2 VAS-Müdigkeit, Kollektiv: definitive Therapie

Bei der Aufschlüsselung der Ergebnisse im Vergleich der unterschiedlichen Therapieansätze zeigte sich ein ähnliches Bild wie im Gesamtkollektiv. Bei Patienten mit einer definitiven Therapie ergab sich im Friedman-Test eine Signifikanz mit $p = 0,011$ ($n = 54$, Tabelle 11, Abbildung 6). Der Wilcoxon-Test konnte dieses Bild erneut in ähnlicher Weise veranschaulichen. Die Fatigue stieg während der Strahlentherapie signifikant an und erreichte acht Wochen nach Therapieende wieder die Ausgangswerte.

Tabelle 11: Wilcoxon-Test für VAS-Müdigkeit: Kollektiv definitive Therapie

	40 Gy vs Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo vs. Vor-RT
Asymptomatische Signifikanz	$p = 0,033$ $n = 66$	$p = 0,000$ $n = 71$	$p = 0,757$ $n = 61$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 12: Statistik VAS-Müdigkeit, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standard- abweichung
VAS1: vor RT	2,3171	1,5500	2,21428
VAS2: 40 Gy	2,9015	1,8000	2,49548
VAS3: 60 Gy	3,5014	2,5000	2,58626
VAS4: 8 Wochen nach RT	2,6492	1,9000	2,06920

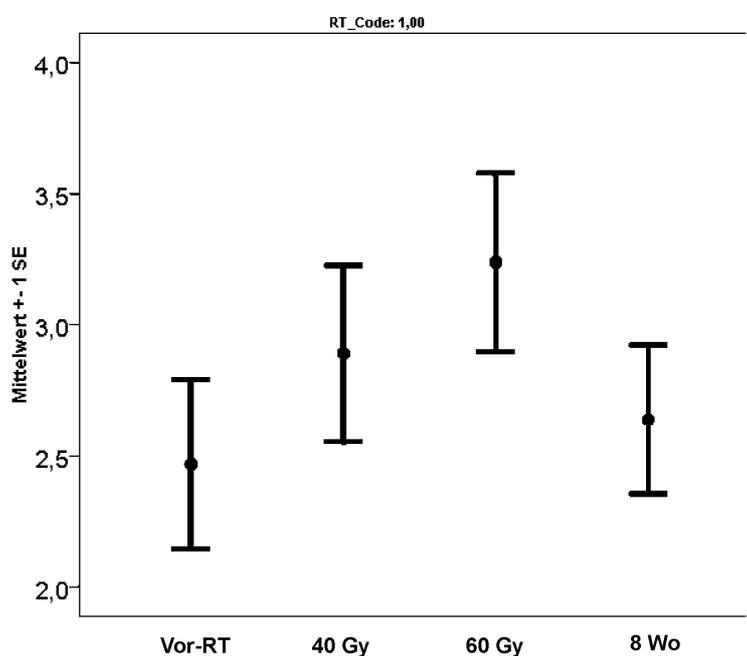


Abbildung 6: VAS Müdigkeit bei Patienten mit definitivem Therapieansatz (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.2.2.3 VAS Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie

Wie zu vermuten war der zeitliche Verlauf ähnlich dem Gesamt- und definitiven Kollektiv (Friedman-Test: $p = 0,009$, $n = 14$; Tabelle 13, Abbildung 7). Auch hier verschlechterte sich zunächst die Müdigkeit, besserte sich nach Beendigung der Therapie, erreichte

aber im Gegensatz zum definitiven Behandlungskollektiv nicht den Ausgangsbereich.

Tabelle 13: Wilcoxon-Test für VAS-Müdigkeit: Kollektiv adjuvante Therapie

	40 Gy vs Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo vs. Vor-RT
Asymptomatische	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,030
Signifikanz	n = 25	n = 21	n = 21

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 14: Statistik VAS-Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
VAS1: vor RT	1,6931	1,2000	1,80830
VAS2: 40 Gy	2,9231	2,2000	2,54532
VAS3: 60 Gy	3,2217	2,2000	3,00544
VAS4: 8 Wochen nach RT	2,1174	1,5000	2,16494

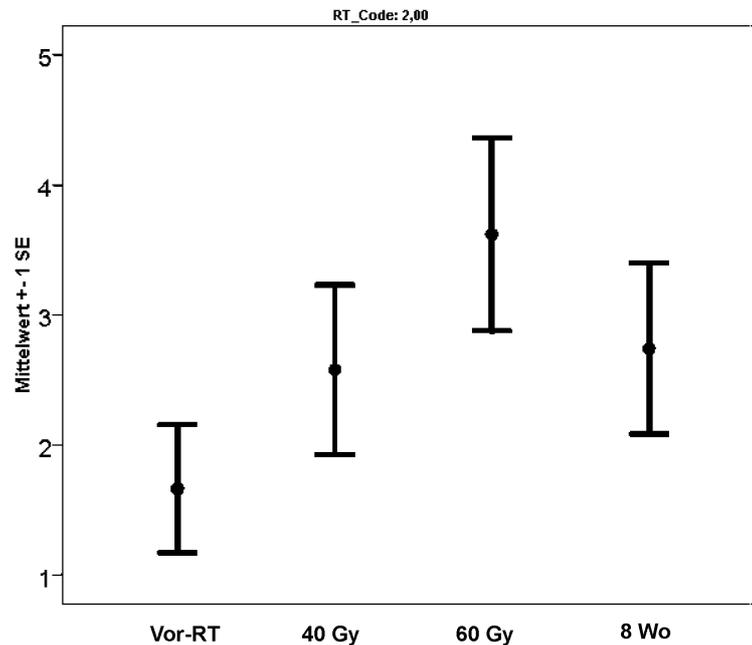


Abbildung 7: VAS Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.2.3 Müdigkeit anhand des Müdigkeits-Modul des QLQ-C 30

4.2.2.3.1 Müdigkeit im Gesamtkollektiv

In dem QLQ-C30-Modul für Müdigkeit zeigte sich im Friedman-Test eine deutliche Signifikanz im zeitlichen Unterschied mit einem $p = 0,001$ ($n = 72$, Tabelle 15, Abbildung 8). Bei der Untersuchung des zeitlichen Verlaufes zeigten sich signifikant höhere Werte während Strahlentherapie. Acht Wochen nach Therapieende lagen die Fatigue-Werte wieder im Ausgangsbereich. Dieser Verlauf zeigte, dass die Müdigkeit während der Strahlentherapie deutlich zunahm,

sich allerdings nach Beendigung wieder auf den Ausgangswerten vor Therapie einpendelte.

Tabelle 15: Wilcoxon-Test für Müdigkeit QLQ-C30, Gesamtkollektiv:

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	p = 0,001 n = 89	p = 0,001 n = 96	p = 0,127 n = 88

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 16: Statistik für Müdigkeit QLQ C 30, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
Score_FA_1: vor RT	21,7628	16,6700	22,78301
Score_FA_2: 40 Gy	29,5246	22,2200	24,18198
Score_FA_3: 60 Gy	30,6979	33,3300	24,57402
Score_FA_4: 8 Wochen nach RT	24,4685	22,2200	23,58136

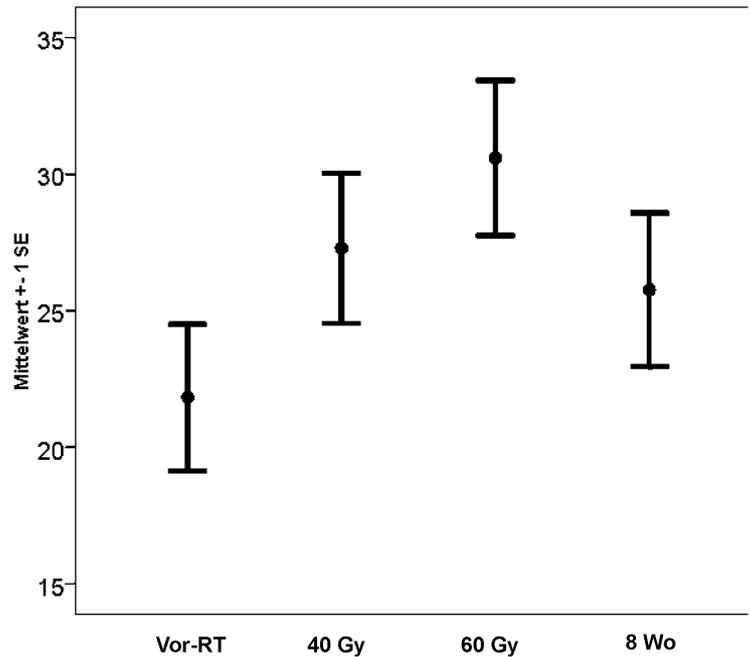


Abbildung 8: Müdigkeit im QLQ C 30, Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.2.3.2 Müdigkeit im QLQ C 30, Kollektiv: definitive Therapie

Der Verlauf entsprach demjenigen im Gesamtkollektiv mit einer Signifikanz im Friedman-Test von $p = 0,009$ ($n = 54$, Tabelle 17, Abbildung 9).

Tabelle 17: Wilcoxon-Test für Müdigkeit QLQ C 30, Kollektiv: definitive Therapie:

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,031$ $n = 63$	$p = 0,004$ $n = 72$	$p = 0,163$ $n = 66$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 18: Statistik für Müdigkeit QLQ C 30, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Score_FA_1: vor RT	24,1446	22,2200	23,68656
Score_FA_2: 40 Gy	30,7751	33,3300	23,94467
Score_FA_3: 60 Gy	32,5610	33,3300	22,78945
Score_FA_4: 8 Wochen nach RT	26,5985	22,2200	24,33430

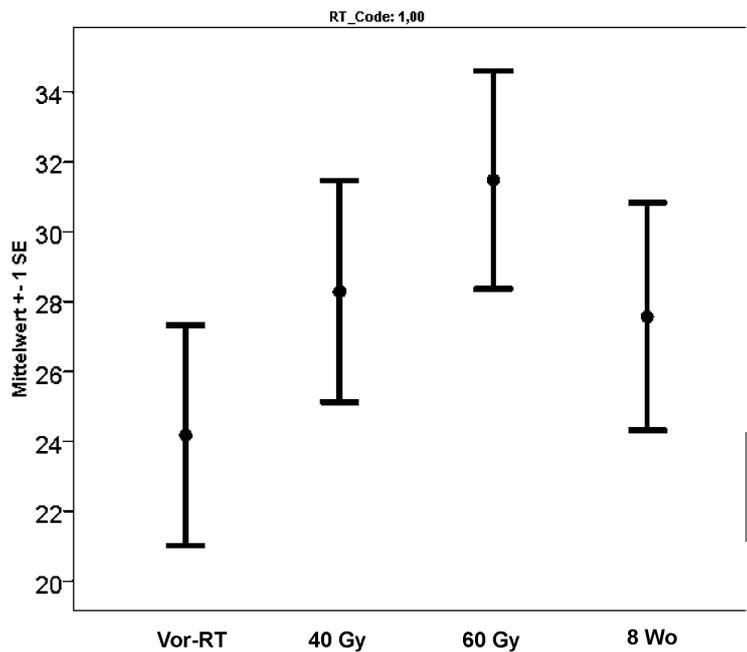


Abbildung 9: Müdigkeit des QLQ C30, Kollektiv: definitive Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.2.3.3 Müdigkeit im QLQ C 30, Kollektiv: adjuvante Therapie

Im Friedman-Test zeigte sich keine Signifikanz ($p = 0,248$, $n = 15$) bei kleiner Fallzahl.

Tabelle 19: Statistik für Müdigkeit QLQ C 30, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Score_FA_1: vor RT	15,7697	11,1100	19,40966
Score_FA_2: 40 Gy	26,4946	22,2200	24,95986
Score_FA_3: 60 Gy	25,3324	22,2200	28,96015
Score_FA_4: 8 Wochen nach RT	18,3565	11,1100	20,54504

4.2.2.4. Leiden unter Müdigkeit

4.2.2.4.1 Leiden unter Müdigkeit, Gesamtkollektiv

Auch hier konnte eine Signifikanz festgestellt werden (Friedman-Test: $p = 0,003$, $n = 57$; Tabelle 20, Abbildung 10). Der zeitliche Verlauf bestätigte die Zunahme des subjektiven Leidens während der Strahlentherapie, nach Therapieende waren die Werte weiterhin signifikant erhöht.

Tabelle 20: Wilcoxon-Test für LQ-Leiden, Gesamtkollektiv:

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,000$ $n = 81$	$p = 0,000$ $n = 84$	$p = 0,006$ $n = 72$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 21: Statistik für LQ-Leiden, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Fatigue Bother Score: vor RT	1,1134	1,0000	1,17150
FBS2: 40 Gy	1,6087	1,0000	1,17629
FBS3: 60 Gy	1,6526	2,0000	1,21837
FBS4: 8 Wochen nach RT	1,5301	1,0000	1,19284

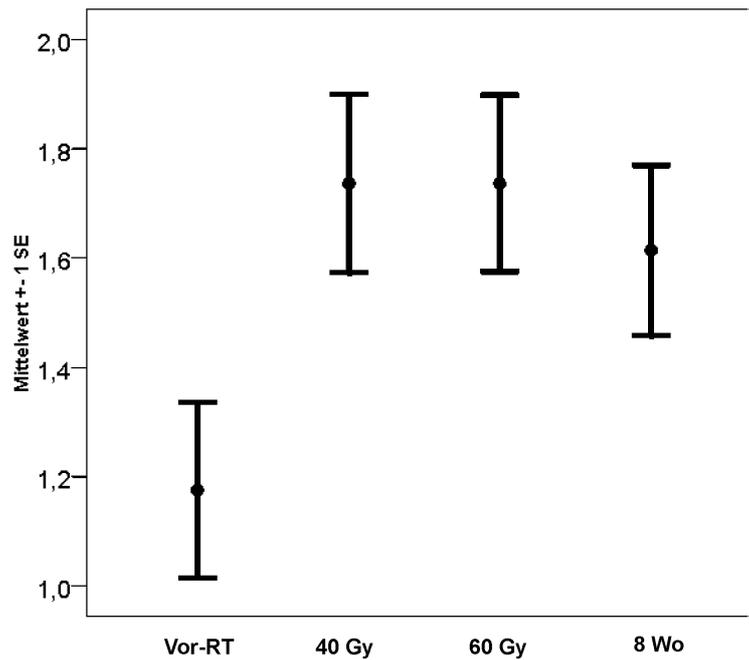


Abbildung 10: Leiden unter Müdigkeit, Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.2.4.2 Leiden unter Müdigkeit, Kollektiv: definitive Therapie

In diesem Therapiekollektiv konnte keine Signifikanz im zeitlichen Verlauf festgestellt werden (Friedman-Test: $p = 0,12$, $n = 44$)

Tabelle 22: Statistik für LQ-Leiden, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Fatigue Bother Score: vor RT	1,3731	1,0000	1,21650
FBS2: 40 Gy	1,6818	2,0000	1,15238
FBS3: 60 Gy	1,7465	2,0000	1,16764
FBS4: 8 Wochen nach RT	1,5556	1,0000	1,21520

4.2.2.4.3 Leiden unter Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie

Im Friedman-Test zeigte sich mit $p = 0,217$ ebenfalls keine Signifikanz ($n = 13$).

Tabelle 23: Statistik für LQ-Leiden, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Fatigue Bother Score: vor RT	0,5333	0,0000	0,81931
FBS2: 40 Gy	1,4231	1,0000	1,23849
FBS3: 60 Gy	1,3750	1,0000	1,34528
FBS4: 8 Wochen nach RT	1,4500	1,5000	1,14593

4.2.3.1 Angst

4.2.3.1.1 Angst, Gesamtkollektiv

Im Friedman-Test bezüglich der Angst mittels des HADS-Erhebungsbogens gab es eine signifikante Veränderung ($p=0,006$, $n=72$, Tabelle 24, Abbildung 11).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ausgangswert und 40 Gy, jedoch zwischen dem Ausgangswert und 60 Gy (Wilcoxon-Test: $p = 0,001$) und dem Ausgangswert und dem Erhebungszeitpunkt nach Bestrahlung (Wilcoxon-Test: $p = 0,005$). Die HADS-Angst-Werte lagen bei 60 Gy und acht Wochen nach Bestrahlung signifikant unter den Ausgangswerten. Die Angst nahm erst gegen Ende der Therapie deutlich ab.

Tabelle 24: Wilcoxon-Test für HADS-Angst, Gesamtkollektiv:

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,226$ $n = 94$	$p = 0,001$ $n = 96$	$p = 0,005$ $n = 84$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 25: Statistik für HADS-Angst, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standard- abweichung
HADSA1: vor RT	4,3364	3,0000	3,83367
HADSA2: 40 Gy	4,1354	3,5000	3,70666
HADSA3: 60 Gy	3,6327	2,5000	3,56208
HADSA4: 8 Wochen nach RT	3,2989	3,0000	3,19562

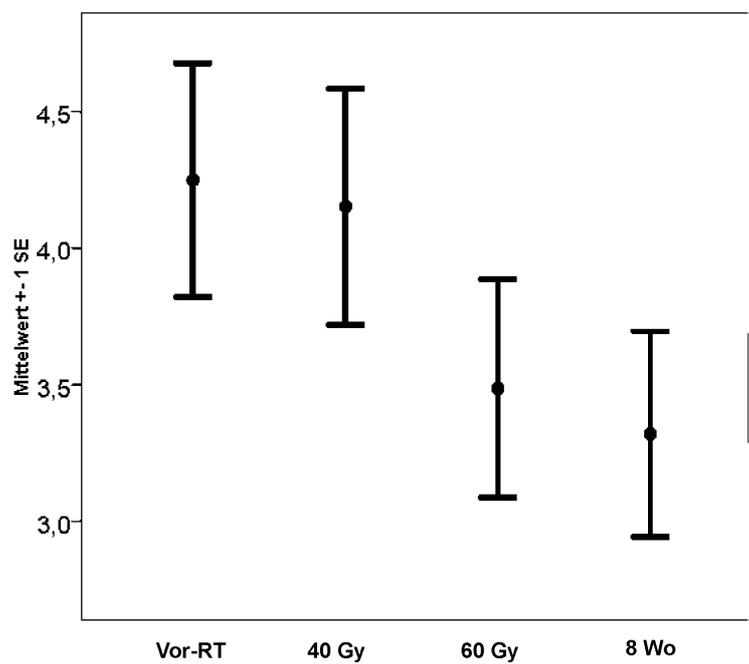


Abbildung 11: HADS-Angst, Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.3.1.2 Angst, Kollektiv: definitive Therapie

Es zeigte sich bei Patienten, die definitiv bestrahlt wurden, ein ähnliches Bild wie im Gesamtkollektiv (Friedman-Test: $p = 0,007$, $n = 57$; Tabelle 26, Abbildung 12)

Tabelle 26: Wilcoxon-Test für HADS-Angst, Kollektiv: definitive Therapie

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische	$p = 0,620$	$p = 0,005$	$p = 0,014$
Signifikanz	$n = 68$	$n = 73$	$n = 64$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 27: Statistik für HADS-Angst, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
HADSA1: vor RT	4,2468	3,0000	3,70688
HADSA2: 40 Gy	4,1618	4,0000	3,77189
HADSA3: 60 Gy	3,5270	2,5000	3,53930
HADSA4: 8 Wochen nach RT	3,3692	3,0000	3,33340

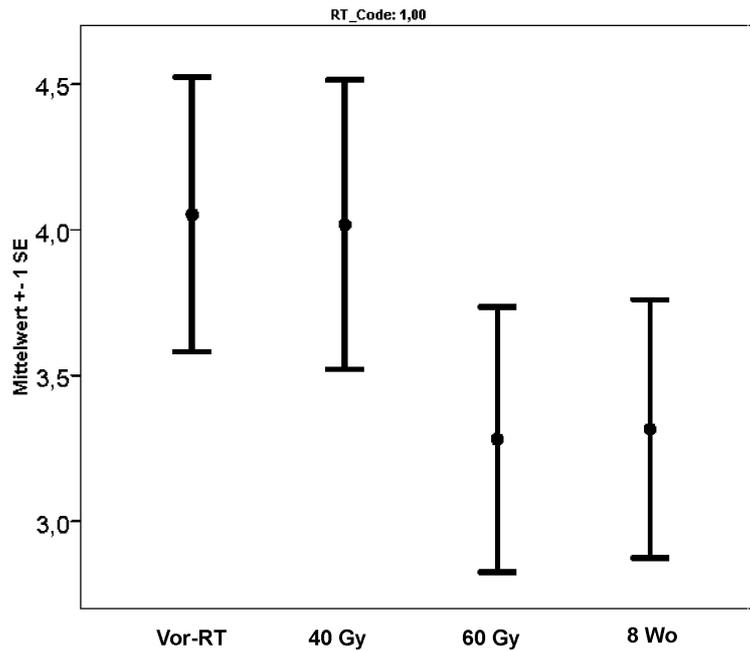


Abbildung 12: HADS-Angst, Kollektiv: definitive Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.3.1.3 Angst, Kollektiv: adjuvante Therapie

Es zeigte sich bei diesem Kollektiv bei niedriger Patientenzahl keine Signifikanz (Friedman-Test: $p = 0,172$, $n = 15$).

Tabelle 28: Statistik für HADS-Angst, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
HADSA1: vor RT	4,5667	3,5000	4,19921
HADSA2: 40 Gy	4,0714	3,0000	3,60995
HADSA3: 60 Gy	3,9583	2,5000	3,68875
HADSA4: 8 Wochen nach RT	3,0909	2,0000	2,81000

4.2.3.2 Depression

4.2.3.2.1 Depression, Gesamtkollektiv

Die Depression, die im Rahmen des HADS-Fragebogens erfasst worden ist, änderte sich im Friedman-Test deutlich ($p = 0,006$, $n = 72$). Die zeitlichen Veränderungen zeigten deutlich, dass die Depression sich im Verlauf der Behandlung nicht steigerte, aber nach Abschluss der Bestrahlung abnahm (Tabelle 29, Abbildung 13).

Tabelle 29: Wilcoxon-Test für HADS-Depression, Gesamtkollektiv

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,069$ $n = 94$	$p = 0,180$ $n = 96$	$p = 0,003$ $n = 84$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 30: Statistik für HADS-Depression, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
HADSD1: vor RT	3,8598	3,0000	3,65608
HADSD2: 40 Gy	4,4375	4,0000	3,81910
HADSD3: 60 Gy	4,0204	3,0000	3,84488
HADSD4: 8 Wochen nach RT	3,2644	2,0000	3,41835

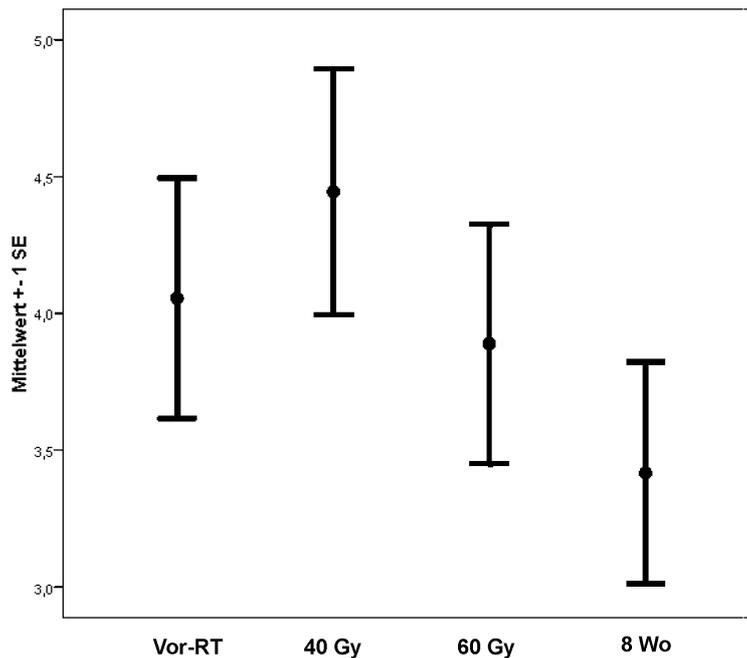


Abbildung 13: HADS-Depression, Kollektiv: Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.2.3.2.2 Depression, Kollektiv: definitive Therapie

Bei dieser Gruppe zeigte sich keine Signifikanz (Friedman-Test: $p = 0,199$, $n = 57$).

Tabelle 31: Statistik für HADS-Depression, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
HADSD1: vor RT	4,0649	3,0000	3,77086
HADSD2: 40 Gy	4,6176	4,0000	3,88272
HADSD3: 60 Gy	4,1757	3,0000	3,98063
HADSD4: 8 Wochen nach RT	3,5692	2,0000	3,68260

4.2.3.2.3 Depression, Kollektiv: adjuvante Therapie

Hier zeigte sich trotz niedriger Fallzahlen im Friedman-Test eine Signifikanz mit $p = 0,005$ ($n = 15$; Tabelle 32, Abbildung 14). Der Verlauf entspricht dem des Gesamtkollektivs.

Tabelle 32: Wilcoxon-Test für HADS-Depression, Kollektiv: adjuvante Therapie

	40 Gy vs. Vor-RT	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo. vs. Vor RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,099$ $n = 26$	$p = 0,247$ $n = 23$	$p = 0,069$ $n = 20$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 40 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 40 Gy kumulativer Gesamtdosis; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Fragebögen

Tabelle 33: Statistik für HADS-Depression, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
HADSD1: vor RT	3,3333	2,5000	3,34595
HADSD2: 40 Gy	4,0000	4,0000	3,69183
HADSD3: 60 Gy	3,5417	3,0000	3,42598
HADSD4: 8 Wochen nach RT	2,3636	2,0000	2,32062

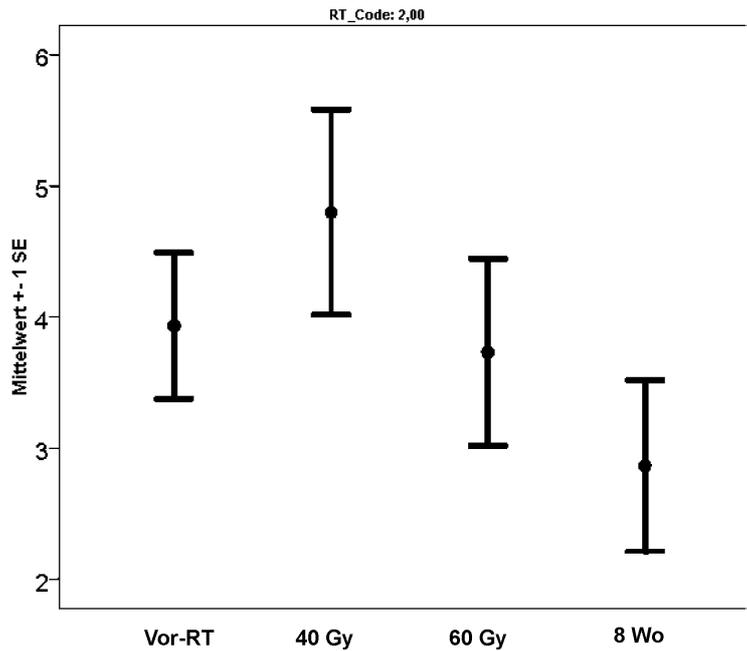


Abbildung 14: HADS Depression, Kollektiv adjuvante Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.3 Laborchemische Blutveränderungen

Eine Blutentnahme erfolgte zu drei Zeitpunkten: Vor der Therapie, bei 60 Gy Gesamtdosis und 8 Wochen nach Therapie. Es konnten nur Patienten einbezogen werden, bei denen zu allen drei Erhebungszeitpunkten Blutentnahmen erfolgte. Das reduzierte die Fallzahlen auf $n = 29$ für CRP im Gesamtkollektiv und $n = 37$ für Hämoglobin im Gesamtkollektiv.

4.3.1 Hämoglobinbestimmung

4.3.1.1 Hämoglobinbestimmung, Gesamtkollektiv

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung des Hb-Verhaltens im Gesamtkollektiv (Friedman-Test: $p = 0,134$, $n = 34$)

Tabelle 34: Statistik für Hämoglobin, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
Hb1: vor RT	14,2971	14,3000	1,03791
Hb3: 60 Gy	14,0706	13,9500	1,13952
Hb4: 8 Wochen nach RT	14,2647	14,0500	0,95596

4.3.1.2 Hämoglobinbestimmung, Kollektiv: definitive Therapie

In dieser Gruppe zeigte sich im Friedman-Test eine Signifikanz von $p = 0,047$ bei einer Fallzahl von $n = 18$. Der zeitliche Verlauf erlaubt zu sagen, dass der Wert während der Bestrahlung erniedrigt war, sich aber nach Beendigung wieder erholte. Allerdings lag der Mittelwert während der Bestrahlung bei 14,3 g/dl (Tabelle 35, Abbildung 15) und 95,3% aller Werte waren $\geq 12,0$ g/dl. Der niedrigste Hb-Wert lag bei 11,9 g/dl.

Tabelle 35: Wilcoxon-Test für Hämoglobin, Kollektiv: definitive Therapie

	60 Gy vs. Vor-RT	8 Wo vs. Vor-RT
Asymptotische Signifikanz	$p = 0,001$	$p = 0,178$
	$n = 34$	$n = 28$

Vor RT = Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie; 60 Gy = Erhebungszeitpunkt bei 60 Gy kumulativer Gesamtdosis; 8 Wo. = Erhebungszeitpunkt ca. acht Wochen nach Therapieende; n = Fallzahl der vorhandenen zu vergleichenden Blutentnahmen.

Tabelle 36: Statistik für Hämoglobin, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Hb1: vor RT	14,1048	14,3000	0,85585
Hb3: 60 Gy	13,6905	13,4000	0,98230
Hb4: 8 Wochen nach RT	14,0000	13,9000	0,69316

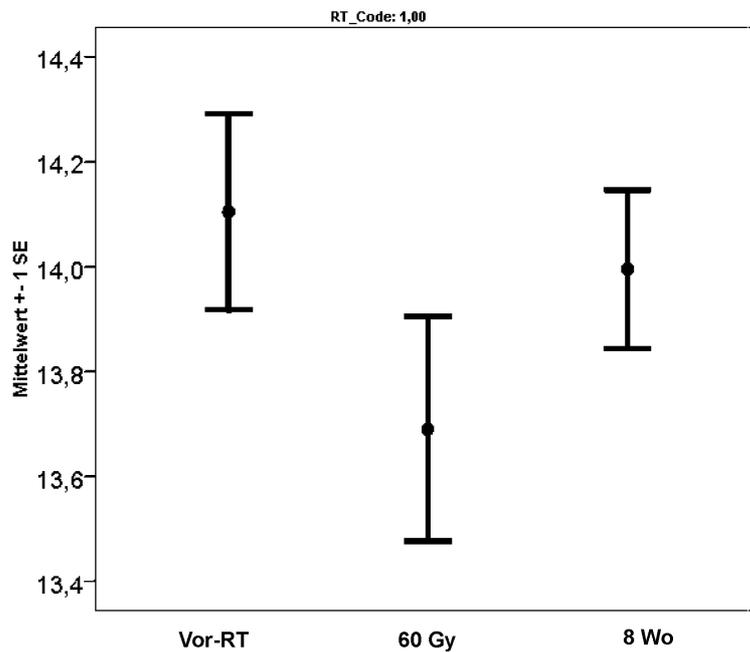


Abbildung 15: Hämoglobinbestimmung im Kollektiv: definitive Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)

4.3.1.3 Hämoglobinbestimmung, Kollektiv: adjuvante Therapie

In dieser Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei allerdings erneut kleiner Fallzahl (Friedman-Test: $p = 0,735$, $n = 13$).

Tabelle 37: Statistik für Hämoglobin, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Hb1: vor RT	14,6077	14,5000	1,25397
Hb3: 60 Gy	14,6846	14,6000	1,15079
Hb4: 8 Wochen nach RT	14,7000	14,6000	1,17473

4.3.2 CRP-Bestimmung

4.3.2.1 CRP-Bestimmung, Gesamtkollektiv

Es konnte keine Signifikanz festgestellt werden (Friedman-Test: $p = 0,290$, $n = 29$).

Tabelle 38: Statistik CRP-Bestimmung, Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
CRP1: vor RT	0,1690	0,0000	0,39470
CRP3: 60 Gy	0,0793	0,0000	0,24110
CRP4: 8 Wochen nach RT	0,3034	0,0000	0,58032

4.3.2.2 CRP-Bestimmung, Kollektiv: definitive Therapie

Hier war keine Signifikanz festzustellen (Friedman-Test: $p = 0,47$, $n = 18$). Allerdings befanden sich die Mittelwerte zwischen 0,0 mg/dl und 0,18 mg/dl bei einer Normalwertgrenze von $< 0,5$ mg/dl somit im klinisch normwertigen Bereich.

Tabelle 39: Statistik CRP-Bestimmung, Kollektiv: definitive Therapie

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
CRP1: vor RT	0,1000	0,0000	0,29902
CRP3: 60 Gy	0,0000	0,0000	0,00000
CRP4: 8 Wochen nach RT	0,0178	0,0000	0,32095

4.3.2.3 CRP-Bestimmung, Kollektiv: adjuvante Therapie

Ebenfalls zeigte sich hier keine Signifikanz (Friedman-Test: $p = 0,387$, $n = 11$)

Tabelle 40: Statistik CRP-Bestimmung, Kollektiv: adjuvante Therapie

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
CRP1: vor RT	0,2818	0,0000	0,51150
CRP3: 60 Gy	0,2091	0,0000	0,36457
CRP4: 8 Wochen nach RT	0,5091	0,0000	0,83241

4.4 Korrelationsuntersuchungen

Um den Einfluss von Fatigue, Angst und Depression auf die globale Lebensqualität zu bestimmen wurden Korrelationsanalysen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt.

4.4.1 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Fatigue

Es wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten - vor Therapie, 60Gy und 8 Wochen nach Therapie - Korrelationskoeffizienten zwischen der globalen Lebensqualität und der Fatigue jeweils mittels

QLQ-C30-Bogen und VAS nach Spearman-Rho für das Gesamtkollektiv bestimmt.

4.4.1.1 Korrelation der globalen Lebensqualität mit dem Fatigue-Score des QLQ-C30-Bogens

Es zeigten sich zu Beginn, bei 60Gy und 8 Wochen nach der Therapie eine gute negative Korrelation zwischen der globalen Lebensqualität und dem Fatigue-Score des QLQ-C30-Bogens ($r_s = -0,486$ bis $-0,722$). Hohe Fatiguelevel waren mit einer geringeren globalen Lebensqualität assoziiert. Die Korrelation war vor Bestrahlungstherapie geringer als während und nach Bestrahlungstherapie.

Tabelle 41: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des QLQ-C30-Bogens

Zeitpunkt	Korrelation nach Spearman-Rho	Signifikanz	N
vor Therapie	-0,486	<0,001	107
60 GY	-0,597	<0,001	95
8 Wochen nach Therapie	-0,722	<0,001	89

4.4.1.2 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des VAS

Es fand sich eine eher geringe (negative) Korrelation der globalen Lebensqualität mit der ermittelten Fatigue aus der Visuellen analog-Skala vor Therapie ($r_s = -0,391$), die während und nach Therapie deutlich zunahm ($r_s = -0,567$ bzw. $r_s = -0,698$).

Tabelle 42: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des VAS

Zeitpunkt	Korrelation nach Spearman-Rho	Signifikanz	N
vor Therapie	-0,391	<0,001	104
60 GY	-0,567	<0,001	94
8 Wochen nach Therapie	-0,698	<0,001	86

4.4.2 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Angst und Depression

Um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der globalen Lebensqualität und Angst und Depression zu drei Zeitpunkten - vor Therapie, 60 Gy und 8 Wochen nach Therapie - bestand, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

4.4.2.1 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Angst

Es konnte eine gute (negative) Korrelation bezüglich der globalen Lebensqualität mit der Angst (HADS Score) zu den untersuchten Zeitpunkten gefunden werden ($r_s = -0,544$ bis $-0,577$).

Tabelle 43: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Angst

Zeitpunkt	Korrelation nach Spearman-Rho	Signifikanz	N
vor Therapie	-0,577	<0,001	106
60 GY	-0,544	<0,001	96
8 Wochen nach Therapie	-0,544	<0,001	87

4.4.2.2 Korrelation der globalen Lebensqualität mit Depression

Die globale Lebensqualität korrelierte gut mit den Depressionswerten des HADS ($r_s = -0,662$ bis $-0,674$).

Tabelle 44: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Depression vor Therapie

Zeitpunkt	Korrelation nach Spearman-Rho	Signifikanz	N
vor Therapie	-0,664	<0,001	106
60 Gy	-0,674	<0,001	96
8 Wochen nach Therapie	-0,662	<0,001	87

4.5 Varianzanalysen

Um den Einfluss der Fatigue, Angst und Depression auf die globale Lebensqualität zu prüfen, wurden univariate, einfaktorielle und mehrfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Die Fatigue (QLQ-C30-Fatigue Score) sowie Depression und Angst (HADS) wurden als Einflussfaktoren auf die globale Lebensqualität zu drei verschiedenen Zeitpunkten - vor Therapie, bei 60 Gy und 8 Wochen nach Therapie - untersucht.

4.5.1 Varianzanalyse: Fatigue und globale Lebensqualität

Es zeigte sich, dass die Fatigue vor Therapie ca. 21%, während der Therapie ca. 35% und nach der Therapie ca 52% der Varianz der globalen Lebensqualität erklärte.

Tabelle 45: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des QLQ-C30-Bogens

Einflussvariable: Fatigue QLQ-C30
 Abhängige Variable: Globale Lebensqualität

Zeitpunkt	Korrigiertes R-Quadrat	Signifikanz
Vor Therapie	0,205	<0,001
60 Gy	0,345	<0,001
Nach Therapie	0,519	<0,001

4.5.2 Varianzanalyse: Angst und globale Lebensqualität

Es zeigte sich, dass das Angstlevel gemessen mit dem HADS vor Therapie ca. 35%, während der Therapie ca. 29% und nach der Therapie ca. 31% der Varianz der globalen Lebensqualität erklärte.

Tabelle 46: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität bezüglich Angst

Einflussvariable: Angst (HADS)
Abhängige Variable: Globale Lebensqualität

Zeitpunkt	Korrigiertes R-Quadrat	Signifikanz
Vor Therapie	0,345	<0,001
60 Gy	0,286	<0,001
Nach Therapie	0,305	<0,001

4.5.3 Varianzanalyse: Depression und globale Lebensqualität

Der HADS-Depressions Score erklärte ca. 39% der Varianz der globalen Lebensqualität vor und während der Therapie und ca. 48% nach Ende der Behandlung.

Tabelle 47: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität bezüglich Depression

Einflussvariable: Depression (HADS)
Abhängige Variable: Globale Lebensqualität

Zeitpunkt	Korrigiertes R-Quadrat	Signifikanz
Vor Therapie	0,393	<0,001
60 Gy	0,391	<0,001
Nach Therapie	0,475	<0,001

4.5.4 Mehrfaktorielle Varianzanalysen der globalen Lebensqualität bezüglich Fatigue, Angst und Depression

Um den Anteil der Fatigue, Angst und Depression an der Varianz der globalen Lebensqualität zu ermitteln, wurde eine multivariate Untersuchung mittels der oben beschriebenen Einflussvariablen Müdigkeit (QLQ-C30-Fatigue Score), Angst (HADS) und Depression (HADS) durchgeführt. Falls zu einem Zeitpunkt eine Variable nicht signifikant war, wurde diese herausgerechnet. Vor Therapie war der Einfluss der Müdigkeit im mehrfaktoriellen Modell nicht signifikant ($p = 0,068$), während und nach Therapie war der Einfluss der Angst nicht signifikant ($p = 0,324$ bei 60 Gy, $p = 0,682$ nach Therapie).

Vor Therapie erklärten Angst und Depression ca. 42% der Varianz der globalen Lebensqualität.

Depression und Fatigue erklärten zusammen ca 48% der Varianz der globalen Lebensqualität während der Behandlung und ca. 62% der Varianz der globalen Lebensqualität nach Therapie.

Tabelle 48: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität bezüglich Fatigue, Angst und Depression bei einer multivariaten Analyse

Einflussvariable	Depression (HADS vor Therapie) Angst (HADS vor Therapie)	Depression (HADS 60 Gy) Fatigue (QLQ-C30 60 Gy)	Depression (HADS nach Therapie) Fatigue (QLQ-C30 nach Therapie)
Abhängige Variable	Globale Lebensqualität (vor Therapie)	Globale Lebensqualität (60 Gy)	Globale Lebensqualität (nach Therapie)
Korrigiertes R-Quadrat	0,418	0,483	0,620
Signifikanz	Depression: <0,001 Angst: 0,021	Depression: <0,001 Fatigue: 0,005	Depression: <0,001 Fatigue: <0,001

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Vergleich der aktuellen Literatur mit den erhobenen Ergebnissen

Die Lebensqualität ist ein hohes Gut, das es zu schützen gilt. In vielen Fällen der Medizin werden Entscheidungen am Fortbestehen einer möglichst hohen Lebensqualität bestimmt.

Das Hauptaugenmerk in dieser Arbeit liegt bei den Faktoren Müdigkeit, Angst und Depression. Dies sind subjektive Faktoren, die das Alltagsleben mit entscheidend prägen.

Es gibt einige Studien, die sich mit der globalen Lebensqualität, Müdigkeit, Angst und Depression in Zusammenhang mit der Bestrahlung auch speziell bei Prostatakarzinom-Patienten befassen.

Der hier dargelegten Arbeit lag eine prospektive Studie mit einem Patientenkollektiv von 110 Patienten mit Prostatakarzinom als Grunderkrankung zugrunde, die sich einer dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie unterzogen haben. Im Gesamtkollektiv sind Patienten mit einem adjuvanten postoperativen und Patienten mit einer definitiven Therapie zusammengefasst.

Im Bezug auf die Einschätzung ihrer globalen Lebensqualität konnte festgestellt werden, dass diese sich im Gesamtkollektiv und bei den Patienten mit adjuvant/additiver Therapie vor und während der Bestrahlung nicht veränderten, jedoch nach Beendigung der Therapie signifikant besser wurde. Im Kollektiv der definitiven Therapie zeigte sich keine Signifikanz. Die Patienten erlebten eine Verschlechterung der Lebensqualität während der Therapie, die allerdings nach Strahlentherapie signifikant wieder besser wurde.

Zenger et al. untersuchten 287 Patienten mit Prostatakarzinom und einer kurativen Behandlung (88,9% radikale Prostatektomie, 7,0% definitive Bestrahlung, 1,8% Chemotherapie und 0,8% Radiochemotherapie). In dieser Querschnittsstudie wurde mittels EORTC QLQ-C30-Fragebogen die globale Lebensqualität und andere Befindlichkeiten in Bezug auf das Alter im Vergleich zu einem nicht erkrankten Kollektiv von Männern aus Deutschland untersucht. Bezüglich der globalen Lebensqualität konnten die Autoren zeigen,

dass sich bezüglich dem Alter und der Tatsache einer Prostatakreberkrankung im Vergleich zur altersparitätischen Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede ergaben (Zenger et al., 2009).

Die Arbeit, die am ehesten der hier vorliegenden vergleichbar erscheint, ist die Arbeit von Janda et al. Dort wurden 43 Patienten mit einem T1-3 Tumor der Prostata einer konformalen 3D Strahlentherapie der Prostata (mit und ohne Samenblase) oder dem Prostatabett nach Prostatektomie mittels 4-Felderbox unterzogen. Die Dosis betrug 66 Gy bei 2 Gy Einzeldosis. Alle teilnehmenden Patienten wurden mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen an fünf verschiedenen Zeitpunkten befragt. Es wurde keine Unterscheidung zwischen einer definitiven oder adjuvanten Therapie gemacht. Bezüglich der globalen Lebensqualität konnte in dieser Studie keine signifikante Veränderung gezeigt werden (Janda et al., 2000).

Choo et al. untersuchte die Lebensqualität bei einer Gruppe von Männern mit Prostatakrebs, die sich einer postoperativen Strahlentherapie mit einer 2-jährigen Androgenblockade unterzogen haben. Inkludiert wurden Patienten mit einem postoperativen Tumorstadium pT3 oder tumordurchzogenen Resektionsrändern (R1-Resektion) nach radikaler Prostatektomie. 78 Prostatakarzinompatienten mit oben genannter Tumorerkrankung erhielten eine 3D-konformale Strahlentherapie in 4-Felder-Technik mit 60 Gy - 66 Gy Gesamtdosis mit 2 Gy-Einzeldosis. Das Zielvolumen war das Prostatabett mit periprostatischem Gewebe ohne Lymphknoten. Die Autoren konnten zeigen, dass am Ende der Bestrahlung die globale Lebensqualität signifikant abnahm, aber nach Beendigung der Strahlentherapie wieder deutlich zugenommen hat (Choo et al., 2007).

Die größte akute Nebenwirkung der Bestrahlung scheint die Müdigkeit zu sein. Die exakte Pathophysiologie hierfür ist noch unbekannt.

Die Müdigkeit konnte mittels zweier Module (VAS und QLQ-C30) gemessen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Müdigkeit unter der Therapie signifikant zunahm, um dann nach Beendigung der Therapie nahezu auf das Ausgangsniveau zu kommen. Lediglich das Kollektiv der adjuvanten Therapie zeigte entweder ein signifikant erhöhtes Level an Müdigkeit nach Therapie im Vergleich zum Ausgangswert (VAS) oder keine Signifikanz (QLQ-C30).

Von einigen Arbeitsgruppen wurde die Lebensqualität und Fatigue während Strahlentherapie untersucht.

In der Querschnittsstudie von Zenger et al. zeigten sich bezüglich des Alters und der Erkrankung im Vergleich zur nicht prostata-krebserkrankten altersvergleichbaren Kontrollgruppe bezüglich Müdigkeit keine Unterschiede (Zenger et al., 2009).

Der Zeitverlauf ist in anderen Studien, die die Müdigkeit durch Strahlentherapie untersuchten, konkordant:

Janda et al konnten eine deutliche Verschlechterung der Müdigkeit während der Bestrahlung feststellen, die aber bereits kurz nach Beendigung wieder auf den Ausgangswert gelangte (Janda et al., 2001).

Danjoux et al. führte eine Befragung von insgesamt 130 Patienten durch. Davon wurden 46 Patienten mit Bestrahlung des Beckens mit 45 Gy und ein Prostata-Boost mit 26 Gy, 51 Patienten mit definitiver Therapie mit 70 Gy bis 76 Gy und 33 postoperative Patienten mit Bestrahlung des Prostatabettes mit 60 Gy - 66 Gy therapiert. Es wurde bei allen eine 3D-konformale 4-Felder-Strahlentherapie durchgeführt. Es wurden zwei verschiedene Fragebögen ausgegeben, davon 11 Fragen zur Müdigkeit - basierend auf FACT-AN-Fragebögen - und 2 Fragen eines Müdigkeits-Piktogramms. Diese Untersuchung konnte zeigen, dass es zu einer signifikanten Zunahme der mittleren Müdigkeit während der Therapie im Vergleich zur Müdigkeit vor Strahlentherapie gekommen ist, wobei auffällig war, dass je kleiner das Zielvolumen ist, desto niedriger das Müdigkeitsniveau (Danjoux C et al., 2007).

Truong et al. untersuchte 28 Patienten mit Prostatakarzinom und eine mit Hormontherapie kombinierte konformale Bestrahlung mittels dem validierten Brief-Fatigue-Inventory-Fragebogen über fünf Untersuchungszeitpunkten vor, während und nach Bestrahlung (mittlere Strahlendosis 70 Gy (Intervall 60Gy - 78Gy), im Mittel 37 Behandlungstage (range 30 - 39)). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Müdigkeit gegen Ende der Therapie signifikant zunahm und sogar signifikanten Einfluss auf die tägliche Arbeit, Hausarbeit und Lebensfreude hatte. Nach Ende der Therapie war die Müdigkeit rückläufig, allerdings sank das Niveau nicht mehr auf den Ausgangspunkt zurück (Truong PT et al., 2006).

Choo et al. konnten in Ihrer Arbeit zeigen, dass die Müdigkeit im Vergleich zum Ausgangswert während der Bestrahlung zunahm und

nach Beendigung der Therapie wieder rückläufig war, auch wenn sie das Ausgangsniveau nicht ganz erreichte (Choo et al., 2007).

Das subjektive Leiden unter Müdigkeit konnte in der vorliegenden Studie gemessen werden. Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Veränderung dergestalt, dass das Leiden unter Therapie deutlich zunahm und nach Beendigung der Therapie weiterhin bestand. In der Aufteilung der verschiedenen Therapieregime zeigte sich ein ähnlicher Zeitverlauf wie im Gesamtkollektiv, wobei allerdings die Gruppen der definitiven und adjuvante/additiven Therapie keine signifikante Verbesserung zeigten.

Windsor et al. untersuchte 66 Männer mit Prostatakarzinom, die sich einer Strahlentherapie unterzogen. Ein Teil von ihnen wurde mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in 20 Einzeldosen bestrahlt, nach Einführung eines Linearbeschleunigers mit 3D-Technik wurde der andere Teil der eingeschlossenen Studienpatienten mit einer 3D-konformalen Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 52 Gy therapiert. Das klinische Zielvolumen war die Prostata mit den Samenblasen ohne pelvine Lymphknoten. Die Autoren untersuchten den Einfluss von regelmäßiger sportlich-körperlicher Betätigung mittels Nordic Walking auf den Verlauf der Müdigkeit. Sie konnten zeigen, dass im letzten Drittel des Bestrahlungszeitraumes die Müdigkeit bei dem Kollektiv ohne körperliche Belastung deutlich anstieg - ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit - im Vergleich zur untersuchten Sportgruppe, in der kein Anstieg zu verzeichnen war (Windsor et al., 2004).

Die empfundene Angst veränderte sich in unserer Studie im Gesamtkollektiv und in der Gruppe der definitiven Therapie signifikant. Sie blieb bis zum Zeitpunkt 40 Gy unverändert und fiel ab dem letzten Viertel der Strahlentherapie und nach Strahlentherapie stark ab. Ursächlich hierfür ist möglicherweise der Umstand, dass wenn die Patienten den Ablauf der Therapie erst einmal kennen gelernt haben, sie ihre Angst vor der Behandlung verlieren.

Die Depressionswerte (HADS) zeigten einen ähnlichen Zeitverlauf, wie die Angst-Scores: In dem Kollektiv der adjuvant/additiv bestrahlten Patienten und dem Gesamtkollektiv nahmen die Werte erst nach der Beendigung der Behandlung signifikant ab. Im Kollektiv der definitiv bestrahlten Patienten konnte sich kein signifikanter Unterschied feststellen lassen.

Namiki et al. untersuchten retrospektiv 340 japanische Männer mit Prostatakarzinom, wovon sich 87 Patienten einer konformalen Strahlentherapie und 253 Patienten einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Nähere Angaben zur Strahlentherapie wurden in dem vorliegenden Artikel nicht gemacht. Um den psychologischen Stress zu untersuchen, verwendeten die Autoren vier Fragebögen. Neben dem Medical Outcomes Study 36-Item Health Survey, dem The University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index und dem International Prostate Symptom Score auch den in dieser Arbeit ebenfalls verwendeten HADS. Sie fanden heraus, dass Patienten mit Prostatakarzinom, die sich entweder einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie unterzogen, nach Beendigung der Therapie einen niedrigeren Level an psychologischem Stress aufwiesen als vor der Behandlung. Patienten, die über urologische oder Darmprobleme berichteten, litten mehr unter den psychischen Beeinträchtigungen verglichen mit den Patienten, die keine oder nur geringe Nebenwirkungen der Therapie aufwiesen (Namiki et al., 2007).

In den laborchemischen Untersuchungen zeigte sich zwar eine Signifikanz bezüglich Hämoglobin und CRP in der Gruppe der definitiv bestrahlten Patienten, allerdings sind die Fallzahlen niedrig und der Mittelwert bei beiden Untersuchungen im klinischen Normbereich, so dass sich hier keine eindeutigen Schlüsse ziehen lassen.

Bower et al. untersuchten die Zusammenhänge einer strahlentherapieinduzierten Müdigkeit in Relation mit im Serum zirkulierenden Entzündungsproteinen. Hierzu wählten die Autoren eine Gruppe von 28 Brustkrebspatientinnen und 20 Prostatakrebspatienten, die sich einer primären Strahlentherapie unterzogen. Nähere Angaben zur Bestrahlung fanden sich in dem Artikel nicht. Die Autoren konnten eine Zunahme der Müdigkeit während der Bestrahlung feststellen. Sie konnten einen Zusammenhang zwischen der Müdigkeit und Entzündungsparametern im Serum herstellen, indem sie zeigen konnten, dass der Interleukin-1 Rezeptor-Antagonist und das CRP signifikant anstiegen. Allerdings waren IL-1beta und IL-6 nicht signifikant angestiegen (Bower et al., 2009).

Es fanden sich in unseren Kollektiven nur geringe Unterschiede im Zeitverlauf der untersuchten Parameter zwischen den definitiv und adjuvant behandelten Patienten. So zeigte sich im Kollektiv der

adjuvanten Bestrahlung eine verringerte Rückbildung der Angst, jedoch ein größerer Anstieg der globalen Lebensqualität nach Therapie im Vergleich zur definitiven Gruppe. Aber die Depression nahm im adjuvanten Kollektiv nach Beendigung der Therapie stärker ab als im definitiven Kollektiv.

Es liegen keine mir bekannten publizierten Arbeiten vor, die den Einfluss der radioonkologischen Therapieindikation (definitiv vs. adjuvant) auf den Zeitverlauf der Lebensqualität, Müdigkeit, Angst und Depression untersuchten.

5.2 Kritische Bewertung der Methoden

5.2.1 Studiendesign

Die Daten der vorliegenden Arbeit basierten auf einer prospektiven Datenerhebung. In dieser wurden nicht nur Patientendaten während der laufenden Therapie, sondern bereits vor Strahlenbeginn erhoben. Dadurch war es möglich, bereits vorhandene Einschränkungen der Lebensqualität von solchen, die durch die Therapie neu aufgetreten waren, zu differenzieren und einen „Netto“-Effekt der Strahlentherapie aufzuzeigen.

Die Patienten des Studienkollektivs wurden jedoch nicht mit einem einheitlichen Therapiekonzept behandelt. So finden sich zwei Konzepte zur definitiven Radiotherapie und zwei zur postoperativen Strahlenbehandlung. Die Patienten des definitiven Therapiekollektivs (n=78) wurden teilweise mit (n=74) und teilweise ohne (n=4) neoadjuvanter Hormontherapie bestrahlt. So befand sich schon ein großer Teil der definitiv behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Ersterhebung mit der neoadjuvanten Hormontherapie in einer Behandlung des Prostatakarzinoms.

Eine Unterscheidung zwischen den Therapiemodalitäten zeigte bei den adjuvant therapierten Patienten leichte Unterschiede, allerdings waren die Fallzahlen jeweils gering.

Eine weitere Unterscheidung zwischen zusätzlicher Hormontherapie oder einer Verwendung des rektalen Ballons wurde aufgrund der dann zu geringen Fallzahl nicht vorgenommen.

5.2.2 Patientenkollektiv

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde der Verlauf von globaler Lebensqualität, Fatigue und Angst/Depression während der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms untersucht. Die Patienten füllten den Fragebogen eigenständig und nur auf Nachfrage mit fremder Hilfe aus. Dies hatte den Vorteil, dass die Vorstellungen der Patienten zumeist nicht durch eine Interpretation vonseiten Dritter beeinflusst worden sind. Es nahmen insgesamt 120 Patienten teil. Leider füllten zehn Patienten den ersten prätherapeutischen Fragebogen nicht auswertbar oder überhaupt nicht aus, so dass sich die Zahl auf 110 Patienten reduzierte. Bei jedem Erhebungszeitpunkt gab es Fragebögen, die nicht vollständig oder überhaupt nicht ausgefüllt waren.

Nicht zu allen Zeitpunkten füllten alle Patienten die Fragebögen aus. So fehlten insgesamt zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten 23 (5,2%) Fragebögen, die entweder nicht oder lückenhaft ausgefüllt worden sind.

Für den Friedman Test konnten nur Patienten berücksichtigt werden, die zu allen Zeitpunkten die zugehörigen Fragen beantworteten. Beim Wilcoxon-Test wurden diejenigen Patienten verglichen, die zu den jeweiligen zwei untersuchten Zeitpunkten die Bögen ausgefüllt hatten.

Somit waren die Kollektive - diejenigen Patienten für den Friedman-Test und diejenigen für den Wilcoxon-Test - nicht ganz kongruent. Allerdings ist der Fehler relativ klein: So änderte sich z.B. die Fallzahl der zu vergleichenden Fragebögen der globalen Lebensqualität beim Friedman-Test auf $n = 72$, die Fallzahl beim Wilcoxon-Test betrug zwischen $n = 87$ (Vergleich nach RT mit Vor-RT) bis $n = 92$ (Vergleich 40 Gy und Vor-RT). Für alle Auswertungen sind ähnliche Unterschiede zu beachten.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die gesundheitsassoziierte Lebensqualität im Hinblick auf globale Lebensqualität, sowie Müdigkeit, Angst und Depression bei 110 Patienten mit Prostatakarzinom zu untersuchen, die sich entweder primär oder adjuvant/additiv einer dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie unterzogen hatten.

Die verwendeten, validierten Fragebögen waren der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-QLQ-C30-Bogen, der Fatigue-Assessment-Questionnaire (FAQ) mit seiner visuell analogen Skala (VAS) und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-Bogen). Die Befragung wurde an vier verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt: Vor dem Beginn der Bestrahlung, bei 40 Gy Gesamtdosis, bei 60 Gy Gesamtdosis und etwa acht Wochen nach Beendigung der Therapie.

Neben dem Gesamtkollektiv wurden die Untersuchungen auch auf die verschiedenen Subgruppen angewandt (definitive und adjuvante Bestrahlung).

Zur Auswertung wurde zunächst der Friedman-Test verwandt, um dann bei signifikantem Ergebnis die einzelnen Zeitpunkte mittels des Wilcoxon-Tests mit dem jeweiligen Ausgangswert zu vergleichen.

Die globale Lebensqualität war im Gesamtkollektiv und in der Gruppe mit der adjuvant/additiver Bestrahlung während der Bestrahlung nicht beeinträchtigt, 8 Wochen nach Bestrahlungsende zeigte sich ein signifikanter Anstieg der globalen Lebensqualität im Vergleich zum Wert vor der Bestrahlung. In der Gruppe der definitiv behandelten Patienten änderte sich die globale Lebensqualität im Zeitverlauf nicht.

Die Müdigkeit wurde mit Hilfe zweier Instrumente gemessen: Zum einen mittels einer Visuellen Analogskala (VAS). Hier zeigte sich im Gesamtkollektiv und in beiden Untergruppen eine deutliche, signifikante Zunahme der Müdigkeit während der Bestrahlung, die nach Beendigung der Therapie wieder rückläufig war.

Zum anderen zeigte die Müdigkeit im Fatigue-Score des QLQ C 30 im Gesamtkollektiv und bei Patienten mit definitiver Bestrahlung einen analogen Zeitverlauf zur VAS-Messung. Im Kollektiv der

adjuvant bestrahlten Patienten fand sich bei kleiner Fallzahl keine signifikante Veränderung.

Das subjektive Leiden unter der Müdigkeit im Gesamtkollektiv stieg während der Bestrahlung an und erreichte 8 Wochen nach Beendigung der Therapie noch nicht das Ausgangsniveau.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Angst in der Gesamtgruppe und in der definitiven Therapiegruppe gegen Ende der Bestrahlung minderte und nach Therapieende signifikant unter dem Ausgangsniveau blieb. Die Patienten mit adjuvanter Bestrahlung zeigten keine signifikante Änderung der HADS-Angst-Scores.

Die gemessenen Depressionswerte blieben im Gesamtkollektiv während der Bestrahlung in etwa konstant, um nach der Bestrahlung signifikant abzufallen. Einen ähnlichen zeitlichen Verlauf zeigte trotz niedriger Fallzahl das Kollektiv der adjuvant behandelten Patienten. In der definitiv behandelten Gruppe konnten keine zeitlichen Veränderungen festgestellt werden.

Die laborchemischen Untersuchungen konnten keine signifikanten, klinisch relevanten Änderungen des Hämoglobins oder des C-reaktiven Proteins im zeitlichen Verlauf als mögliche Ursache der therapieassoziierten Fatigue offenbaren.

Die globale Lebensqualität korrelierte negativ mit Fatigue, Angst und Depression (r_s zwischen -0,391 und -0,772).

Die drei Variablen erklärten jeweils zwischen 21% und 52% der Varianz der globalen Lebensqualität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten. Während bzw. 8 Wochen nach Strahlentherapie wurden 48% bzw. 62% der Varianz der globalen Lebensqualität durch die Kombination der beiden Faktoren Fatigue und Depression erklärt.

Zusammenfassend fand sich eine beeinträchtigte globale Lebensqualität während der Bestrahlung, die unmittelbar nach Beendigung deutlich besser wurde. Die Fatigue nahm während der Behandlung zu und erreichte in zwei von drei Scores 8 Wochen nach der Behandlung wieder das Ausgangsniveau. Die Angst- und Depressions-Scores stiegen während der Therapie nicht an und lagen 8 Wochen nach Behandlung unter dem Ausgangsniveau.

Die globale Lebensqualität wird vor, während und nach Strahlentherapie zu einem großen Teil durch Fatigue sowie Angst und Depression bestimmt.

Der Patient sollte im Aufklärungsgespräch vor Beginn der Strahlentherapie über die Fatigue als akute Nebenwirkung der Therapie sowie über deren zeitlichen Verlauf informiert werden.

Randomisierte Studien mit einem Vergleich der verschiedenen kurativen Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms - wie perkutane Strahlentherapie, interstitielle Strahlentherapie und Operation - sollten als relevante Endpunkte neben lokalen und systemischen Nebenwirkungen auch die Lebensqualität, Müdigkeit, Angst und Depression mit führen.

7 Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK., Ahmedzai S., Bergmann B., Bullinger M., Cull A., Duez NJ., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman SB., De Hoes JC., et al.
The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.
Natl Cancer Inst., 1993, 85, Seiten 365 - 76
2. Al-Maghrabi JA
The role of human papillomavirus infection in prostate cancer
Saudi Med J. 28 (3), 2007, 326 - 333
3. Bamberg M., Molls M., Sack H. (Herausgeber), Nüsslin F.
Radioonkologie, Band 1 - Grundlagen
W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, Germering/München
2. Auflage 2009
4. Bower JE, Ganz PA, Tao ML, Hu W, Belin TR, Sepah S, Cole S, Aziz N.
Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. Clin Cancer Res. 2009 Sep 1;15(17):5534-40.
5. Breul J., Zimmermann F., Dettmar P., Paul R.
Prostatakarzinom
In: „Manual Urologische Tumoren“
Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH
Germering/München, 2003, Seiten 1 - 37
6. Cengiz M, Akbulut S, Atahan IL, Grigsby PW.
Acute phase response during radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Mar 15;49(4):1093-6.

7. Choo R, Rearce A, Danjoux C, Morton G, Deboer G, Szumacher E, Loblaw A, Cheung
Prospective evaluation of quality of life in prostate cancer patients receiving combined treatment of postoperative radiotherapy plus androgen suppression for PT3 or positive resection margin after radical prostatectomy
Eur Urol., 2007, 52, 1645 - 1650
8. Coats A, Porzsolt F, Osoba D
Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy.
EUR J Cancer, 1997, (33), 1025 - 1030
9. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW.
Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer and risk of death.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Sep 1;75(1):10-5.
10. D'Amico AV., Manola J., Loffredo M., Renshaw AA, DellaCroce A., Kantoff PW.,
6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy vs Radiation Therapy Alone for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer
JAMA. 2004;292:821-827.
11. D'Amico AV, Chen M-H., Renshaw AA., Loffredo M., Kantoff PW.,
Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer A Randomized Trial
JAMA. 2008;299(3):289-295.
12. Danjoux C, Gardner S, Fitch M,
Prospective evaluation of fatigue during a course of curative radiotherapy for localised prostate cancer
Support Care Cancer. 2007, 1. März (epub ahead print)

13. Geinitz H, Zimmermann F.B., Thamm R., Erber C., Müller T., Keller M., Busch R., Molls M.
Late rectal symptoms and quality of life after conformal radiation therapy for prostate cancer
Radiother Oncol, 2006, 79 (3), 341-147
14. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M.
3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients.
Radiother Oncol. 2005 Jul;76(1):27-34.
15. Glaus A
Fatigue in patients with cancer. Analysis and assessment.
Recent Results Cancer Res., 1998, 145, 1 - 172
16. Glaus A., Müller S.,
Measuring fatigue of cancer patients in the german-speaking region: development of the fatigue assessment questionnaire.
Pfleger 2001, 14 (3), Seiten 161 - 170
17. Goldner G, Geinitz H, Wachter S, Becker G, Zimmermann F, Wachter-Gerstner N, Glocker S, Pötzi R, Wambersie A, Bamberg M, Molls M, Feldmann H, Pötter R.
3-D Conformal radiotherapy of localized prostate cancer within an Austrian-German multicenter trial: a prospective study of patients' acceptance of the rectal balloon during treatment.
Wien Klin Wochenschr. 2006 May;118(7-8):224-9.
18. Heinrich C.S.,
Bedeutung von Dosis-Volumen-Parametern für die Vorhersage akuter rektaler Nebenwirkungen der konformalen Radiotherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms
Dissertation am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, 2007

19. Janda M, Gerstner N, Obermair A, Fuerst A, Wachter S, Dieckmann K, Pötter R
Quality of life chances during conformal radiation therapy for prostate carcinoma
Cancer. 2000, 89, 1322 - 1328

20. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, hanks G, Shipley W
Long-Term Treatment Sequelae After External Beam Irradiation with or without Hormonal Manipulation for Adenocarcinoma of the Prostate: Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Studies 85-31, 86-10, and 92-02.
Int J. Radial Oncol Biol Phys., 2007 Sep 17

21. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms
Deutsche Gesellschaft für Urologie, Düsseldorf, Version 1.0, 2009

22. Lüllmann H, Mohr K
„Pharmakologie und Toxikologie - Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen“
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999

23. Merkle W (Hrsg.), Diederichs W, Diemer W, Frankenschmidt A, Graff HJ, Günthert EA,
Haupt G, Kämmerling M, Ludwig GR, Ludwig M, Melchior H, Neubauer R, Schroeder-Printzen I
„Urologie“
Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1997

24. Mikuz G
Männliche Geschlechtsorgane
In: „Pathologie“, Böcker W, Denk H, Heitz PH.U
Urban & Fischer Verlag, München - Jena, 2001

25. Namiki S, Saito S, Tochiqi T, Numata I, Ioritani N, Arai Y
Psychological Distress in Japanese men with localized prostate cancer.
Int J Urol. 2007, 14, 924 - 929

26. Presti JC
Obesity and prostate cancer
Curr. Opin urol., 15 (3), 2005, 167 - 171
27. Thamm R
Entwicklung einer Client-Server-Datenbank auf Basis von Microsoft Access und SQL-Server zur Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen, Lebensqualität und Krankheitsverlauf nach 3D-konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.
Dissertation am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, 2007
28. Truong PT, Berthelet E, Lee JC, Petersen R, Lim JT, Gaul CA, Pai H, Blood P, Ludgate CM;
Prospective evaluation of the prevalence and severity of fatigue in patients with prostate cancer undergoing radical external beam radiotherapy and neoadjuvant hormone therapy.
Can J Urol. 2006 Jun;13(3):3139-46
29. Wachter S, Gerstner N, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Wambersie A, Pötter R.
The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jan 1;52(1):91-100.
30. Windsor PM, Nicol KF, Potter J.
A randomized, controlled trial of aerobic exercise for treatment-related fatigue in men receiving radical external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma.
Cancer. 2004 Aug 1;101(3):550-7.
31. Zigmond AS, Snaith RP.
The hospital anxiety and depression scale.
Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-70.

32. Zenger M, Hinz A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Schwalenberg T, Schwarz R
Health-Related Quality of Life of Prostate Cancer Patients Compared to the General German Population: Age-Specific Results
Urol Int 2009; 83: 166 - 170
33. Zimmermann F, Molls M.,
Prostata
In: „Radioonkologie, Band 2, Klinik“
Bamberg M., Molls M., Sack H. (Hrsg.)
W. Zuckerschwert Verlag, Germering/München, 2009,
Seiten 496 - 535

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der Abkürzungen

8 Wo	Zeitpunkt der Datenerhebung, bei denen das Therapieende bereits etwa acht Wochen zurückliegt
40 Gy	Zeitpunkt der Datenerhebung, bei denen die Patienten eine kumulierte Gesamtdosis von 40 Gy hatten
60 Gy	Zeitpunkt der Datenerhebung, bei denen die Patienten eine kumulierte Gesamtdosis von 60 Gy hatten
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
CRP 1,3,4	Statistik der CRP-Bestimmung zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten
CTV	clinic target volume, klinisches Zielvolumen
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EBRT	External Beam Radiotherapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FAQ	Fatigue Assessment Questionnaire
Fatigue Bother Score	Statistik des Leidens unter Müdigkeit zum ersten Erhebungszeitpunkt
FBS 2,3,4	Statistik des Leidens unter Müdigkeit zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten 2,3,4
GTV	Gross Tumor Volume
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-Angst	Modul für die Qualität Angst innerhalb des HADS-Fragebogens
HADSA 1,2,3,4	Statistik der HADS-Angst zu den verschiedenen

	Zeitpunkten 1,2,3,4
HADS-Depression	Modul für die Qualität Depression innerhalb des HADS-Fragebogens
HADSD 1,2,3,4	Statistik der HADS-Depression zu den verschiedenen Zeitpunkten
HB 1,3,4	Statistik der Hämoglobinbestimmung zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten
HPV	Humanes Papilloma-Virus
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
LQ-Leiden	Modul für das Leiden unter Müdigkeit innerhalb des QLQ-C30-Fragebogens
MRT	Magnetresonanztomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planungszielvolumen
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
RT-Code 1,00	Abbildung des Patientenkollektives, die eine definitive Therapie erhalten haben
RT-Code 2,00	Abbildung des Patientenkollektives, die eine adjuvante Therapie erhalten haben
Score_QL2 1,2,3,4	Statistik der Globalen Lebensqualität QLQ C30 zu den verschiedenen Zeitpunkten
Score_FA 1,2,3,4	Statistik der Müdigkeit im QLQ C30 zu den verschiedenen Zeitpunkten
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
VAS	Visuellen Analog Skala
VAS 1,2,3,4	Statistik der Müdigkeit der Visuellen Analog Skala
VAS-Müdigkeit	Ergebnis der Müdigkeit anhand der VAS-Skala
Vor-RT	Zeitpunkt der Datenerhebung 2 - 1 Woche vor Beginn der Strahlentherapie

8.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom (2009)....	8
Abbildung 2: VAS: Visuelle Analog-Skala zur Erfassung der Fatigue:	23
Abbildung 3: Globale Lebensqualität Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	28
Abbildung 4: Globale Lebensqualität der Patienten mit adjuvanter Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	30
Abbildung 5: VAS-Müdigkeit im Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	32
Abbildung 6: VAS Müdigkeit bei Patienten mit definitivem Therapieansatz (Mittelwerte und einfacher Standardfehler)....	33
Abbildung 7: VAS Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	35
Abbildung 8: Müdigkeit im QLQ C 30, Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	37
Abbildung 9: Müdigkeit des QLQ C30, Kollektiv: definitive Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	38
Abbildung 10: Leiden unter Müdigkeit, Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	40
Abbildung 11: HADS-Angst, Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	42
Abbildung 12: HADS-Angst, Kollektiv: definitive Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	44
Abbildung 13: HADS-Depression, Kollektiv: Gesamtkollektiv (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	46
Abbildung 14: HADS Depression, Kollektiv adjuvante Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	48
Abbildung 15: Hämoglobinbestimmung im Kollektiv: definitive Therapie (Mittelwerte und einfacher Standardfehler).....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einbeziehung der zwischen 11/2001 und 01/2003 bestrahlten Patienten mit Prostatakarzinom in der vorliegenden Studie. (eigene Darstellung).....	19
Tabelle 2: Einteilung der Therapie einer definitiven Strahlentherapie nach TNM, Grading, PSA-Wert.....	20
Tabelle 3: Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten:.....	26
Tabelle 4: Wilcoxon-Test für globale Lebensqualität, Gesamtkollektiv	27
Tabelle 5: Statistik globale Lebensqualität, Gesamtkollektiv.....	27
Tabelle 6: Statistik globale Lebensqualität, Kollektiv: definitive Therapie	28
Tabelle 7: Wilcoxon-Test für globale Lebensqualität, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	29
Tabelle 8: Statistik globale Lebensqualität, Kollektiv: adjuvante Therapie	29
Tabelle 9: Wilcoxon-Test für VAS-Müdigkeit, Gesamtkollektiv.....	31
Tabelle 10: Statistik VAS-Müdigkeit, Gesamtkollektiv	31
Tabelle 11: Wilcoxon-Test für VAS-Müdigkeit: Kollektiv definitive Therapie	32
Tabelle 12: Statistik VAS-Müdigkeit, Kollektiv: definitive Therapie .	33
Tabelle 13: Wilcoxon-Test für VAS-Müdigkeit: Kollektiv adjuvante Therapie	34
Tabelle 14: Statistik VAS-Müdigkeit, Kollektiv: adjuvante Therapie	34
Tabelle 15: Wilcoxon-Test für Müdigkeit QLQ-C30, Gesamtkollektiv:	36
Tabelle 16: Statistik für Müdigkeit QLQ C 30, Gesamtkollektiv	36
Tabelle 17: Wilcoxon-Test für Müdigkeit QLQ C 30, Kollektiv: definitive Therapie:.....	37

Tabelle 18: Statistik für Müdigkeit QLQ C 30, Kollektiv: definitive Therapie	38
Tabelle 19: Statistik für Müdigkeit QLQ C 30, Kollektiv: adjuvante Therapie	39
Tabelle 20: Wilcoxon-Test für LQ-Leiden, Gesamtkollektiv:.....	39
Tabelle 21: Statistik für LQ-Leiden, Gesamtkollektiv.....	39
Tabelle 22: Statistik für LQ-Leiden, Kollektiv: definitive Therapie .	40
Tabelle 23: Statistik für LQ-Leiden, Kollektiv: adjuvante Therapie .	41
Tabelle 24: Wilcoxon-Test für HADS-Angst, Gesamtkollektiv:.....	41
Tabelle 25: Statistik für HADS-Angst, Gesamtkollektiv.....	42
Tabelle 26: Wilcoxon-Test für HADS-Angst, Kollektiv: definitive Therapie.....	43
Tabelle 27: Statistik für HADS-Angst, Kollektiv: definitive Therapie	43
Tabelle 28: Statistik für HADS-Angst, Kollektiv: adjuvante Therapie	44
Tabelle 29: Wilcoxon-Test für HADS-Depression, Gesamtkollektiv...	45
Tabelle 30: Statistik für HADS-Depression, Gesamtkollektiv	45
Tabelle 31: Statistik für HADS-Depression, Kollektiv: definitive Therapie	46
Tabelle 32: Wilcoxon-Test für HADS-Depression, Kollektiv: adjuvante Therapie.....	47
Tabelle 33: Statistik für HADS-Depression, Kollektiv: adjuvante Therapie	47
Tabelle 34: Statistik für Hämoglobin, Gesamtkollektiv.....	49
Tabelle 35: Wilcoxon-Test für Hämoglobin, Kollektiv: definitive Therapie.....	49
Tabelle 36: Statistik für Hämoglobin, Kollektiv: definitive Therapie	50
Tabelle 37: Statistik für Hämoglobin, Kollektiv: adjuvante Therapie	51
Tabelle 38: Statistik CRP-Bestimmung, Gesamtkollektiv.....	51

Tabelle 39: Statistik CRP-Bestimmung, Kollektiv: definitive Therapie	52
Tabelle 40: Statistik CRP-Bestimmung, Kollektiv: adjuvante Therapie	52
Tabelle 41: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des QLQ-C30-Bogens.....	53
Tabelle 42: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des VAS.....	54
Tabelle 43: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Angst.....	54
Tabelle 44: Statistik Korrelation der globalen Lebensqualität mit Depression vor Therapie	55
Tabelle 45: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität mit Müdigkeit des QLQ-C30-Bogens.....	55
Tabelle 46: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität bezüglich Angst.....	56
Tabelle 47: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität bezüglich Depression.....	56
Tabelle 48: Statistik Varianz der globalen Lebensqualität bezüglich Fatigue, Angst und Depression bei einer multivariaten Analyse	57

8.3 Fragebögen

- Anhang 1: Einverständniserklärung
- Anhang 2: Klinikeigener Dokumentationsbogen
- Anhang 3: EORTC QLQ C-30
- Anhang 4: FAQ - Fatigue Assessment Questionnaire
- Anhang 5: HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale

Anhang 1: Einverständniserklärung

Sehr geehrter Patient!

Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bietet gute Heilungsaussichten. Um die Auswirkungen der Therapie auf die Lebensqualität der Patienten besser zu verstehen, bitten wir Sie an unserer Studie „Lebensqualität und therapieassoziierte Symptome vor, während und nach 3D-Strahlentherapie von Patienten mit Prostatakarzinom“ teilzunehmen. Ziel der Studie ist, zu klären, welche Symptome die Strahlentherapie am Endarm, den Harnwegen und im Genitaltrakt hervorruft, und wie diese sich auf den Patienten auswirken. Zu diesem Zweck bitten wir Sie vor, während und ein und zwei Jahre nach der Therapie Fragebögen auszufüllen und einige detaillierte Fragen zu Ihrem Befinden zu beantworten. Der Zeitaufwand hierfür beträgt jeweils ca. 20 min.

Parallel erfolgt eine Blutentnahme, um das Blutbild zu bestimmen. Sie können diese Werte von Ihrem behandelnden Arzt am Bestrahlungsgerät erfragen. Die Blutentnahme ist eine Routineuntersuchung, die in unserer Klinik mehrere hundertmal am Tag vorgenommen wird. Es besteht ein sehr geringes Risiko für eine oberflächliche Venenentzündung, eine Venenverhärtung (Sklerosierung) oder für einen Bluterguss (Hämatom). Diese Veränderungen heilen, sollten sie auftreten, im allgemeinen innerhalb kurzer Zeit wieder ab.

Mit Hilfe der Informationen, die aus der Studie gewonnen werden, hoffen wir in Zukunft die Patienten beim Erstgespräch noch besser über die Auswirkungen

der Strahlentherapie informieren zu können. Die Ergebnisse der Untersuchung können möglicherweise dazu beitragen Wirkung und Nebenwirkung der Therapie noch besser auszubalancieren. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig, Sie können Ihr Einverständnis jederzeit zurückziehen, ohne dass Ihnen dadurch aus therapeutischer Sicht Nachteile entstehen.

Die Auswertung der Daten erfolgt verschlüsselt, so dass Ihre persönlichen Daten geschützt sind.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Einverständniserklärung

Ich bin mit der Teilnahme an der Studie „Lebensqualität vor, während und nach Bestrahlung von Patienten mit Prostatakarzinom“ einverstanden. Über den Ablauf, Sinn und Zweck der Studie bin ich unterrichtet worden. Ich bin mit damit einverstanden, dass Untersuchungen meines Blutes vor, während und nach Strahlentherapie zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgen. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Ich kann meine Teilnahme jederzeit widerrufen, ohne dass meine Therapie und meine ärztliche Betreuung beeinflusst wird oder dass mir dadurch aus therapeutischer Sicht Nachteile entstehen.

Die Auswertung der Daten erfolgt verschlüsselt, so dass meine persönlichen Daten geschützt sind.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes

Anhang 2: Klinikeigener Dokumentationsbogen



Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar

Patientenetikett

DOKUMENTATION Prostata

Datum: _____

Größe: _____ cm

vor Hormontherapie

während Strahlenth. bei _____ Gy

Gewicht: _____ kg

vor Strahlentherapie

nach Strahlentherapie

Stuhlgang Häufigkeit: _____ / Tag _____ / Nacht Urge: Nein Ja

Inkontinenz: Nein Ja Anzahl Windeln / Vorlagen: _____
Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____

Blut (klinisch): Nein Ja Häufigkeit / Menge: _____
Beginn: _____ Ende: _____ Laserung (Anzahl): _____
Hb-Nadir: _____ Transfusionen (Anzahl): _____
OP (Art): _____ Sonstige Therapie: _____

Endoskopie: wann: _____ bei (Dr.): _____

Schleim: Nein Ja Häufigkeit: _____

Schmerzen: Nein Ja Stärke: _____
Therapie: _____

Ballonverträglichkeit: o.B. Blut Schmerzen Abbruch bei: _____ Gy
Anderes: _____

Wasserlassen Häufigkeit: _____ / Tag _____ / Nacht Urge: Nein Ja

Inkontinenz: Nein Ja Anzahl Windeln / Vorlagen: _____
Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____

Blut (klinisch): Nein Ja Häufigkeit / Menge: _____
Beginn: _____ Ende: _____ Laserung (Anzahl): _____
Hb-Nadir: _____ Transfusionen (Anzahl): _____
OP (Art): _____ Sonstige Therapie: _____

Algurie: Nein Ja Stärke: _____
Therapie: _____

Harnverhalt: Nein Ja Art: _____
Zeitpunkt: _____ Therapie: _____

Haut o.B. Rötung Epitheliolyse Hyperpigment. Atrophie
Lokalisation: perianal andere: _____

Potenz Normal gestört, GV möglich gestört, kein GV erloschen
Häufigkeit GV: _____ x pro _____

Aktuelle PSA-Werte

Hormontherapie: Neoadjuvant _____ bis _____
erneut seit _____

Rezidiv: Nein lokal Lymphknoten Datum _____
Metastase: Nein Ja Datum _____
Lokalisation _____

Nächste NU: _____ max. CTC / RTOG - GI: _____

Nächste Rektoskopie: _____ max. CTC / RTOG - Uro: _____



MST074_101020

Anhang 4: EORTC QLQ C-30



EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)

Patientenetikett

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--



		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1)	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2)	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3)	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4)	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5)	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6)	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7)	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8)	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9)	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10)	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11)	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12)	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13)	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14)	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15)	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

MST106_101020

Bitte wenden

Anhang 5: FAQ - Fatigue Assessment Questionnaire

Formblatt

Fatigue Assessment Questionnaire

Patientenetikett



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Direktor: Prof. Dr. M. Molls

FRAGEBOGEN - FAQ

Datum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie die für Sie passende Antwort einkreisen (entsprechendes einkreisen).

Die Antwort muss sich auf die Zeit der vergangenen Woche (inklusive heute) beziehen.

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Reagierten, handelten Sie langsamer?	0	1	2	3
2. Verspürten Sie ein extremes, unübliches Bedürfnis, sich auszuruhen? (unüblich für Sie)	0	1	2	3
3. Verspürten Sie ein Gefühl extremer, unüblicher Müdigkeit? (unüblich für Sie)	0	1	2	3
4. Erlebten Sie ein Gefühl von „ausgewunden sein“, von Erschöpfung?	0	1	2	3
5. Verspürten Sie eine Schwäche, einen Verlust an Kraft?	0	1	2	3
6. Verspürten Sie ein allgemeines Unwohlgefühl?	0	1	2	3
7. Verspürten Sie schwere Glieder?	0	1	2	3
8. Verspürten Sie eine reduzierte, körperliche Leistungsfähigkeit?	0	1	2	3
9. Verspürten Sie einen Verlust an Energie? (verglichen mit Ihrer üblichen Energie)	0	1	2	3
10. Brauchte es oft Überwindung, die sonst üblichen Aktivitäten durchzuführen?	0	1	2	3
11. Fühlten Sie sich während des Tages oft schläfrig?	0	1	2	3
12. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	0	1	2	3
13. Fühlten Sie sich vergesslicher als normalerweise?	0	1	2	3
14. War es für Sie schwierig, aufmerksam zu bleiben, zum Beispiel beim Zuhören oder Lesen?	0	1	2	3
15. Hatten Sie den Wunsch, die Gedanken „abzuschalten“?	0	1	2	3
16. Verspürten Sie Angst?	0	1	2	3
17. Fühlten Sie sich angespannt?	0	1	2	3
18. Fühlten Sie sich ungeduldig?	0	1	2	3
19. Fühlten Sie sich traurig, deprimiert?	0	1	2	3
20. Hatten Sie nachts Schlafprobleme?	0	1	2	3

Auf der nächsten Seite folgen noch weitere Fragen dazu, wie intensiv Sie die unübliche Müdigkeit letzte Woche und letzten Monat empfunden und wie stark Sie darunter gelitten haben.



Wir zeigen Ihnen zuerst, wie Sie die Fragen beantworten können.

ZUERST EIN BEISPIEL DAS IHNEN ZEIGT, WIE SIE DIE SKALEN AUSFÜLLEN KÖNNEN

Wenn Sie sich beispielsweise in der vergangenen Woche extrem stark, unüblich müde gefühlt haben, jedoch nicht komplett erschöpft waren, würden Sie einen Strich auf die Linie setzen wie folgt:

Ich fühlte mich
überhaupt nicht
unüblich müde

Beispiel

Ich fühlte mich
extrem müde,
komplett erschöpft

Den Strich ganz links auf die Linie zu setzen bedeutet, dass Sie überhaupt nicht unüblich müde waren. Je weiter Sie den Strich nach rechts setzen, desto mehr Müdigkeit geben Sie an. Wenn Sie den Strich ganz rechts setzen, bedeutet das, dass Sie extrem müde, komplett erschöpft waren.

Nun beantworten Sie bitte noch die letzten Fragen in dieser Weise auf diesem Formular.
Besten Dank.

Wie stark fühlten Sie sich unüblich müde? (Unüblich bedeutet ungewöhnlich für Sie)

Bitte setzen Sie einen geraden Strich dort auf die Linie, wo es der Müdigkeit, die Sie empfunden haben, am ehesten entspricht.

a) in der letzten Woche:

Ich fühlte mich
überhaupt nicht
unüblich müde



Ich fühlte mich
extrem müde,
total erschöpft

b) im letzten Monat:

Ich fühlte mich
überhaupt nicht
unüblich müde



Ich fühlte mich
extrem müde,
total erschöpft

c) Wenn Sie sich in einer dieser Zeitspannen unüblich müde fühlten, wie stark litten Sie unter dieser Müdigkeit?

Ich litt überhaupt
nicht darunter



Ich litt sehr
stark darunter

d) Hilfe beim Ausfüllen:

Ja Nein

Anhang 6: HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale

Formblatt

Hospital Anxiety and Depression Scale

Patientenetikett



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Direktor: Prof. Dr. M. Molls

FRAGEBOGEN - HADS-D

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Datum: _____

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich / nie

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

© für die deutsche Version
Verlag Hans Huber,
Bern 1995, 82587-0



BYST_E00233

8.4 Danksagung

Danken möchte ich meinen Eltern, die mir den Weg der Medizin ermöglicht haben, meiner Frau, die mir immer ermunternd und langmütig beisteht.

Besonderen Dank gilt PD Dr. Hans Geinitz, der mit viel Geduld und seiner wohlwollenden Unterstützung diese Arbeit über die Jahre hinweg begleitet hat.

Ebenfalls möchte ich meiner Mit-Doktorandin danken, die eine wesentliche Unterstützung bei der Sammlung der Daten darstellte, Frau Busch für die unkomplizierte statistische Auswertung und Prof. Molls, der mir ermöglichte, diese Arbeit durchzuführen.

Besonderer Dank gilt Pater Alexander und meinem Bruder für wertvolle Hinweise.